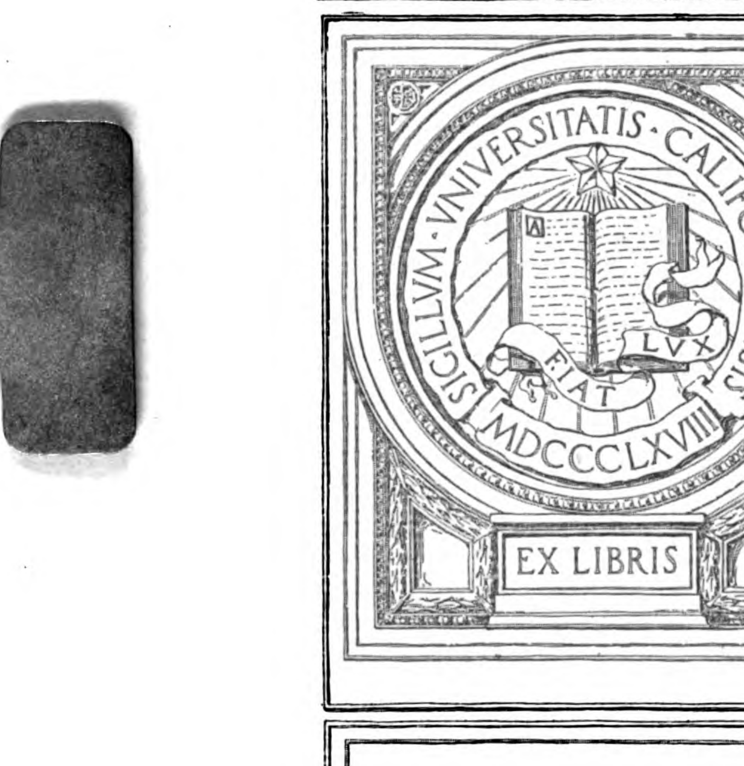
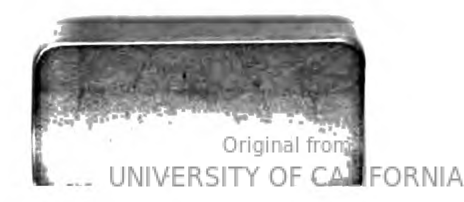

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN

REDIGIERT VON

W. HIS

ZWEIUNDNEUNZIGSTER BAND

MIT 30 ABBILDUNGEN IM TEXT

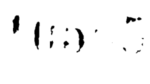


BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1921

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig



Inhaltsverzeichnis.







(Aus der Medizinischen Klinik der Universität zu Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski].)

Untersuchungen über die diagnostische Bedeutung des Katalaseindex der roten Blutkörperchen bei menschlichen und experimentellen Blutkrankheiten.

Von

Dr. med. **Rudolf Nissen,**
Volontärassistent der Klinik.

Mit 6 Kurven im Text.

Das Verhalten der Blutkatalase wurde bisher trotz der Möglichkeit, ihre jeweilige Menge auf quantitativem Wege festzustellen, zur Diagnostik von Blutkrankheiten nicht herangezogen. Der Grund war darin zu suchen, daß der absolute Gehalt des Blutes an katalytischer Kraft innerhalb der einzelnen Krankheitsbilder sehr schwankend gefunden wurde.

Jolles und Oppenheim haben zur Bestimmung des absoluten katalatischen Effektes den Begriff „Katalasezahl" eingeführt, womit sie — auf Gramm berechnet — die Menge des durch 1 ccm Blut zersetzten Peroxyds aus 30 ccm einer 1 proz. H_2O_2-Lösung bezeichnen. Die zur Bestimmung dieser Zahl angewandte Methodik, an der van Thienen, Euler und Senter geringe Abänderungen vorgenommen haben, liegt auch den Untersuchungen meiner Arbeit zugrunde.

Wir möchten jedoch in Ergänzung des nach van Thienen modifizierten Untersuchungsverfahrens bemerken, daß wir das zur Herstellung der 1 proz. H_2O_2-Lösung empfohlene Perhydrol Merck niemals neutral, sondern stets sauer reagierend gefunden haben. Es stellte sich hierbei heraus, daß bei den verschiedenen Perhydrolpackungen eine sehr erheblich schwankende Menge von $^1/_{10}$ n-Natronlauge (3—10 Tropfen pro Kubikzentimeter Perhydrol) zur Neutralisation erforderlich waren. Wir haben daher vor jedem Versuch die Perhydrollösung exakt neutralisiert, nachdem wir durch eine Probe mit Phenolphthalein als Indikator ihren Säuregrad festgestellt hatten. Im Hinblick auf die sehr stark katalasehemmende Wirkung geringster Säuremengen (Sörensen) kann aus der Nichtbeachtung dieser Eigenschaft des Perhydrols eine große Fehlerquelle resultieren.

In der Erkenntnis, daß der Katalasegehalt des Blutes in der Hauptsache an die Erythrocyten gebunden ist, bringt neuerdings van Thienen die Katalasezahl zur Anzahl der Erythrocyten im cbmm in Beziehung. Er erhält auf diese Weise den Katalaseindex, welcher das Verhältnis von Katalasezahl zur Millionenzahl der roten Blutkörperchen wiedergibt. Erhöhung oder Verringerung des Katalaseindex bedeuten jetzt — im Gegensatz zu der an und für sich bedeutungslosen Katalasezahl von



Jolles und Oppenheim — eine tatsächliche Veränderung der katalatischen Wirkung der Erythrocyten.

van Thienen fand nun, daß dieser Katalaseindex bei Gesunden und bei Kranken mit den mannigfaltigsten Blutleiden einen annähernd gleich großen Wert hat. Nur die perniziöse Anämie mache insofern eine Ausnahme, als bei ihr der Wert des Katalaseindex wesentlich höher sei.

Im voraus wollen wir bemerken, daß wir van Thienens in diesem Zusammenhang ausgesprochener Erfahrung, er könne keine direkte Beziehung des Katalasegehaltes zum Hämoglobingehalt finden, auf Grund unserer Untersuchungen nur eine eingeschränkte Geltung zugestehen können. Wir werden weiter unten nachweisen, daß dort, wo auf Grund akuter experimentell hervorgerufener intravitaler Hämolyse ein Übertritt von Hämoglobin ins Plasma bezw. Serum stattfindet, die Katalasezahl in engerer Beziehung zum Hämoglobingehalt des Gesamtblutes als zur Zahl der Erythrocyten steht.

Es dürfte zunächst von Interesse sein, aus dem Gefüge des roten Blutkörperchens den Träger des Ferments — Stroma oder auslaugbare Substanzen, einschließlich Hämoglobin — zu eruieren.

Die dahingehenden Untersuchungen haben verschiedene Resultate ergeben. Schmidt, der die Blutkatalase in Rücksicht auf etwaige Zusammenhänge mit der Gerinnung untersuchte, hat gefunden, daß der Blutfarbstoff der Hauptträger der Katalase ist, daß Verdünnung des Blutfarbstoffes und Abnahme der Katalase Hand in Hand gehen. Oppenheimers gegenteilige Angabe über das Ergebnis der Schmidtschen Untersuchungen beruht auf einem Irrtum. Die von Schmidt gegebene Einschränkung, daß ein mehrfaches Umkristallisieren des Hämoglobins seine katalytische Wirkung vermindere, spricht nicht gegen die Auffassung vom Hämoglobin als Fermentträger, da die zur mehrfachen Kristallisation notwendigen Manipulationen sehr wohl die Katalase schädigen können. Aus demselben Grunde besagt auch Senters Wahrnehmung, daß das Enzym in Mercks Hämoglobin so gut wie gar nicht vorhanden sei, nichts. Weitere Untersuchungen Senters zeigen vielmehr ganz deutlich, daß im frischen Blut das katalytische Ferment zum überwiegenden Teil mit dem Blutfarbstoff austritt („die katalytische Kraft ist fast ausschließlich in die stromafreie Hämoglobin enthaltende Lösung übergegangen"). Sein zusammenfassendes Urteil, **daß der Blutfarbstoff nicht die aktive Substanz in der Katalyse von H_2O_2** durch Blut ist, schöpft er aus der von ihm bewiesenen Möglichkeit, aus einer stromafreien Blutlösung durch 99 proz. Alkohol das Enzym zu isolieren. Schließlich besagt ja gerade dieser Befund, da die Reinheit der Isolierung sehr fraglich bleibt, nichts anderes, als daß **unter normalen Verhältnissen das katalytische Ferment anscheinend innig an das Hämoglobin gebunden ist.**

Der weitere Gewährsmann Oppenheimers, Bergengrün, der zu dem Schluß kommt, daß Hämoglobin habe mit der katalytischen Eigenschaft nichts zu tun, hat keine genauen Messungsmethoden benutzt, sondern nur die katalytische Kraft aus der Heftigkeit der Gasentwicklung geschätzt.

Diese Verschiedenheit der Auffassungen hat uns veranlaßt, unter folgender Versuchsanordnung die Frage der Haftstelle des Fermentes nachzuprüfen.



Wir bestimmten den Katalaseindex einer Blutprobe in der von van Thienen beschriebenen Weise. Danach entnahmen wir von neuem die gleiche Menge Blut, stellten mit dieser statt einer Aufschwemmung von physiologischer Kochsalzlösung eine solche von Aq. dest. her und bestimmten nach erfolgter Hämolyse den Katalaseindex. Mit einer dritten Blutmenge verfuhren wir ebenso wie bei der vorhergehenden, entfernten jedoch vor Beginn des Versuches durch einstündiges Zentrifugieren in einer Zentrifuge (mit 3200 Umdrehungen in der Minute) die Stromata aus der Aq. dest.-Aufschwemmung. Die Ergebnisse sind folgende:

Tabelle I (Versuche in vitro).

1. Versuch: Frau St., gesund. Hämoglobingehalt 84%, Erythrocytenzahl 4 040 000.

a) NaCl-Aufschwemmung: Katalasezahl 26,4,
Katalaseindex: 6,6.

b) Aq. dest.-Aufschwemmung: Katalasezahl 24,98,
Katalaseindex: 6,245.

c) Aq. dest.-Aufschwemmung, Stromata abzentrifugiert. Katalasezahl 17,66,
Katalaseindex: 4,415.

2. Versuch: Frau M., Anämia perniciosa. Hämoglobingehalt: 25%, Erythrocytenzahl: 830 000. Resistenz der Erythrocyten nicht erhöht.

a) NaCl-Aufschwemmung: Katalasezahl 9,6,
Katalaseindex: 11,56.

b) Aq. dest.-Aufschwemmung: Katalasezahl 8,2,
Katalaseindex: 9,66.

c) Aq. dest.-Aufschwemmung; Stromata abzentrifugiert. Katalasezahl: 6,2,
Katalaseindex: 7,47.

Daß auch dort, wo Hämolyse in vivo eingetreten ist, eine deutliche Abhängigkeit der katalytischen Wirkung von den in Lösung gehenden Stoffen besteht, zeigt folgender Versuch:

Hund A, bei dem durch Toluylendiamin-Injektion (0,08 pro Kilogramm) eine akute Anämie hervorgerufen ist, zeigt neben Ikterus starke Hämoglobinämie (noch in Verdünnung des Serums 1 : 100 deutlich nachweisbar).

Der Katalaseindex wird bestimmt:

1. nach dem gewöhnlichen Modus;

2. nach Zentrifugieren der Blutprobe, Entfernung des Serums und Ersatz desselben durch physiologische Kochsalzlösung. Die Blutprobe wird erneut auf Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl untersucht.

Tabelle II.

1. Versuch: 1. Hämoglobingehalt 38%, Erythrocytenzahl 1 850 000, Katalasezahl: 1,1,
Katalaseindex: 0,59.

2. (Nach Ersatz des stark hämolytischen Serums durch physiologische NaCl-Lösung), Hämoglobingehalt 6%, Erythrocyten 1 200 000, Katalasezahl 0,08,
Katalaseindex: 0,066.

Dazu Kontrollversuche an Tieren mit experimentellen akuten Anämien ohne gleichzeitige Hämoglobinämie.



2. Versuch: Kaninchen A., mit Toluylendiamin gespritzt.

1. Hämoglobingehalt 41%, Erythrocytenzahl 3 180 000, Katalasezahl 15,2,
Katalaseindex: 4,78.

2. (Nach Ersatz des Serums durch physiologische NaCl-Lösung), Hämoglobingehalt 25%, Erythrocytenzahl 1 900 000, Katalasezahl 7,8,
Katalaseindex: 4,105.

3. Versuch: Hund B., mit Phenylhydrazin gespritzt.

1. Hämoglobingehalt 34%, Erythrocytenzahl 2 480 000, Katalasezahl 2,44,
Katalaseindex: 0,98.

2. (Serum durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt), Hämoglobingehalt 20%, Erythrocytenzahl 1 380 000, Katalasezahl 1,27.
Katalaseindex: 0,92.

Die erste Versuchsreihe (Tab. I) an in vitro hämolysiertem Blut zeigt, daß die vom Stroma getrennte Hämoglobinlösung (Versuch 1c und 2c) fast $^2/_3$ der katalytischen Wirkung enthält. Vielleicht noch mehr, da man nach dem Zentrifugieren in den am Boden abgesetzten Stromata noch eine geringe rötliche Färbung wahrnehmen konnte, was darauf schließen läßt, daß wohl noch nicht das gesamte Hämoglobin in das destillierte Wasser übergetreten war. Andererseits beweist die zweite Versuchsreihe an dem mit Toluylendiamin vergifteten Hunde (Tab. II), wie wenig bei Bestehen einer Hämoglobinämie das Verhältnis der Katalasezahl zur Erythrocytenzahl das Wesen der Sache trifft. Hier sinkt der Katalaseindex nach Entfernung des hämoglobinhaltigen Serums fast um das 9fache.

Anders verhält es sich bei den Kontrollversuchen an experimentell-anämischen Tieren, bei denen es nicht zu einer Hämoglobinämie kommt (Tab. II, Versuch 2 und 3). Hier besteht der van Thienensche Katalaseindex zu Recht, und die geringe Abnahme des Katalaseindex im Teil 2 der Versuche 2 und 3 kann man dem Fehlen des Serums zuschreiben, das bekanntlich eine geringe katalytische Wirkung hat.

Bei der Fortführung der van Thienenschen Versuche waren wir daher bemüht, die Ergebnisse unserer bisher aufgeführten Untersuchungen insofern zu verwerten, als wir die Katalasezahl sowohl zur Erythrocytenzahl, aber auch zum Hämoglobingehalt und ferner zur Volumengröße der Erythrocyten in Beziehung setzten. Wir hofften unter Berücksichtigung dieser Beziehungen die für die Größe der katalatischen Kraft maßgebenden Faktoren genauer kennen zu lernen. Lympho-, Leukocyten, Blutplättchen und Serum konnten wir außer acht lassen, da sie nur ganz unerhebliche Mengen von Katalase liefern (Oppenheimer).

Wir fügten also in den Gang der Untersuchung neben der Bestimmung des Hämoglobingehaltes die voluminometrische Messung der Blutkörperchen mittels der Hämatokritenmethode nach Capp ein. Im Hinblick auf den erhöhten Katalaseindex bei Anaemia perniciosa war der Gedanke leitend, daß diese Erscheinung in besonderem Grade



der Ausdruck der bei der perniziösen Anämie bekannten Megalocytose und Hyperchromie sein könnte, eine Vermutung, die durch die folgenden Untersuchungen gestützt wurde.

Wir untersuchten in Anlehnung an die van Thienenschen Untersuchungen zuerst das Blut 11 gesunder Personen beiderlei Geschlechts und verschiedenen Lebensalters, um für die einzelnen Untersuchungsabteilungen Normalwerte zu erhalten, und um außerdem zu erfahren, welche Größenschwankungen der einzelnen Werte als normal bezeichnet werden können. Neben den bereits von van Thienen bei der gleichen Kategorie von Untersuchungen bestimmten Werten, dem Hämoglobingehalt (nach Sahli), der Erythrocytenzahl, Katalasezahl, dem Katalaseindex, bestimmten wir zunächst noch außerdem den Färbeindex in der üblichen Weise.

Tabelle III.

Namen	Hämoglobingehalt %	Katalasezahl	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämatokritenwert %	Katalaseindex	Färbeindex
P. S. ♂[1])	100	27,86	4 500 000	46	6,20	1,1
H. L. ♂	81	23,40	3 600 000	40	6,50	1,1
H. F. ♂	92	26,43	4 500 000	46	5,87	1,0
R. N. ♂	100	27,91	4 960 000	45	5,62	1,0
M. K. ♂	85	27,20	4 780 000	47	5,69	0,9
O. W. ♂	90	26,96	4 780 000	50	5,58	0,9
H. H. ♂	95	29,10	5 000 000	48	5,82	0,9
Frl. A.	85	29,56	4 250 000	43	6,95	1,0
Frl. St.	84	26,40	4 040 000	42	6,60	1,0
Frl. H.	72	18,24	3 200 000	30	5,70	1,1
Frl. P.	96	30,00	5 000 000	52	6,00	0,96

Die Resultate stimmen fast völlig mit den Werten überein, wie sie van Thienen im Blut Gesunder gefunden hat. Sein Durchschnittswert für die Katalasezahl beträgt 27,54, der unsere 25,93. Jolles und Oppenheim fanden 23; van Thienens Mittelwert für den Katalaseindex ergab 6,14, unser Katalaseindex hat als Durchschnittszahl 5,98. Die Schwankungen des Katalaseindex bewegen sich zwischen 5,58, d. h. dem 0,93fachen und 6,95, d. h. dem 1,16fachen des Normalwertes. Der Färbindex beträgt durchschnittlich 1. Die Hämatokritenuntersuchung zeigte als Mittelwert des Blutkörperchenvolumens 43% des gesamten Blutvolumens bei einer durchschnittlichen Erythrocytenzahl von 4 335 000. Auf Grund dieser letzten Normalwerte läßt sich der normale Volumenindex (V.-I.) feststellen, den wir wie Capp bestimmen, indem wir das am Hämatokriten abgelesene Blutkörperchendurchschnittsvolumen durch die für unsere normalen Unter-

[1]) Männliche Personen.



suchungen durchschnittliche Hunderttausenderzahl der Erythrocyten dividieren. Wir erhalten somit als normalen Volumenindex $\frac{43}{43} = 1$. Er schwankt nach oben hin bis zum 1,1fachen (Fall 2) und nach unten bis zum 0,907fachen (Fall 9) der Norm.

Bei der nächsten Untersuchungsreihe führen wir nun den Volumenindex, dessen Normalwert wir eben errechnet haben, in die Tabelle ein. Gleichzeitig berechnen wir — indem wir den Durchschnittswert des Katalaseindex (5,98) = 1 setzen —, das Wievielfache des Normalwertes in jedem einzelnen Fall der Katalaseindex darstellt. Wir wollen diesen neuen Wert als Katalaseindexquotienten (KJQ) bezeichnen. Wie sich der Färbeindex (F.-I.) uud Volumenindex (V.-I.) zum Katalaseindexquotienten (KJQ) verhält, ob und inwieweit der Färbeindex oder Volumenindex genauer den Größenbewegungen des KJQ folgt, werden die folgenden Untersuchungsergebnisse zeigen.

Die Untersuchung der nächsten Versuchsreihe wurde vorgenommen an Kranken mit verschiedenartigsten Alterationen des roten und weißen Blutbildes.

Tabelle IV.

Nummer	Name	Hämoglobingehalt %	Erythrocytenzahl	Katalasezahl	Hämatokritenwert %	Katalaseindex	Volumenindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.	Krankheit
1	Herr F.	61	2 960 000	19,04	24	6,43	0,8	1,03	1,07	Carcin. ventric.
2	„ R.	18	1 220 000	6,74	10	5,22	0,81	0,75	0,92	Carcin. ventric.
3	„ W.	52	2 844 000	18,31	31	6,47	1,1	0,9	1,07	Carcin. Kachexie
4	Frau K.	65	3 620 000	18,32	33	5,06	0,9	0,9	0,8	Tuberkul. pulm.
5	Herr L.	30	1 800 000	9,72	17	5,40	0,94	0,83	0,9	Sek. Anämie nach Hämorrhoidal-Blutungen
6	Frau G.	48	3 980 000	22,10	40	5,55	1,00	0,61	0,93	Chlorose
7	Herr W.	18	725 000	4,96	6,9	6,80	0,97	1,2	1,13	Aplast. Anämie
8	„ W.	40	1 840 000	10,00	15	5,50	0,83	1,1	0,91	Lymph. Leukäm. L. 126 000
9	Frau G.	53	2 330 000	12,46	23	5,34	1,00	1,1	0,89	Myel. Leukämie L. 69 600
10	„ S.	50	3 200 000	16,40	33	5,12	1,00	0,78	0,85	Morbus Banti?
11	„ U.	56	2 880 000	14,70	27	5,10	0,9	1,00	0,85	Myel. Leukämie

In dieser Reihe von Untersuchungen kommen wir zunächst zu dem Ergebnis, daß selbst bei hochgradigen Anämien der Katalaseindex ungefähr denselben Wert beibehalten hat wie im Blut Gesunder. Die Schwankungen des Katalaseindexquotienten bewegen sich zwischen 0,84 und 1,13. Nur die untere Grenze (0,84) geht etwas unter die Zahl hinunter, die wir als normalen untersten Wert kennen gelernt haben (0,93).



Nach Festlegung dieser Werte, die, wie aus van Thienens und unseren Untersuchungen hervorgeht, auch bei schweren Anämien nicht perniziösen Charakters so gut wie keine wesentliche Abänderung von der Norm (s. Tab. I und II) erfahren, sind wir in dem folgenden Abschnitt unserer Untersuchungen dazu übergegangen, die roten Blutkörperchen der perniziösen Anämie auf die H_2O_2-spaltende Eigenschaft zu untersuchen. Daß gerade im Blute perniziös Anämischer van Thienen eine auffällige Erhöhung des Katalaseindex fand, erwähnten wir schon.

Tabelle V.

Nummer	Name	Hämoglobingehalt %	Erythrocytenzahl	Katalasezahl	Hämatokritenwert %	Katalaseindex	Volumenindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.
1	Frau K. .	67,5	2000000	16,8	22	8,4	1,4	1,7	1,5
2	Herr K. .	85,0	2300000	22,5	38	9,9	1,6	1,8	1,6
3	Frau G. .	18,0	530000	7,86	20	14,83	3,7	1,7	2,47
4	Herr B. .	35,0	1270000	12,33	22	9,7	1,6	1,4	1,6
5	Frau M. .	25,0	830000	9,6	22	11,56	2,7	1,5	1,92
6	Frau W. .	40,0	1200000	17,68	28	13,06	2,3	1,8	2,1
7	Herr B. .	35,0	1156000	11,44	20	9,94	1,66	1,5	1,65

Wir finden also in Übereinstimmung mit van Thienen in der Tat, daß die roten Blutkörperchen der perniziösen Anämie durch ein auffällig gesteigertes katalatisches Vermögen gegenüber den normalen Erythrocyten ausgezeichnet sind. Wenn wir dieses Ergebnis nun in seinen Beziehungen zum Färbeindex und Volumenindex berücksichtigen, so erkennen wir folgendes: Der Färbeindex zeigt die bei der perniziösen Anämie charakteristische starke Erhöhung über 1. Inwieweit läuft nun diese Erhöhung parallel mit der Erhöhung des Katalaseindex, die der Katalaseindexquotient in relativen Werten wiedergibt?

Bei strenger Kritik können wir eigentlich nur bei Fall 1 und 2 die Erhöhung des Katalaseindex (KIQ. = 1,6 und 1,5) mit einer Erhöhung des Färbeindex (1,7 und 1,8) in näheren Zusammenhang bringen. In den anderen Fällen zeigt jedoch der Färbeindex keinen Parallelismus zu dem Ansteigen des Katalaseindexquotienten.

Dagegen haben unsere Hämatokritenuntersuchungen bei perniziöser Anämie sämtlich ergeben, daß mit der Zunahme des Katalaseindex eine oft noch weit über das Maß der Katalaseindexquotientensteigerung hinausgehende Erhöhung des Volumenindex Hand in Hand geht (siehe Tab.).

Demnach erscheint uns die von van Thienen und auch von uns gefundene auffällige Steigerung des Katalaseindex im Blute perniziös Anämischer zu dem vergrößerten Substrat der roten Blutkörperchen, zu der Megalocytose in enger Beziehung stehen. Im einzelnen ist



suchungen durchschnittliche Hunderttausenderzahl der Erythrocyten dividieren. Wir erhalten somit als normalen Volumenindex $\frac{43}{43} = 1$. Er schwankt nach oben hin bis zum 1,1fachen (Fall 2) und nach unten bis zum 0,907fachen (Fall 9) der Norm.

Bei der nächsten Untersuchungsreihe führen wir nun den Volumenindex, dessen Normalwert wir eben errechnet haben, in die Tabelle ein. Gleichzeitig berechnen wir — indem wir den Durchschnittswert des Katalaseindex (5,98) = 1 setzen —, das Wievielfache des Normalwertes in jedem einzelnen Fall der Katalaseindex darstellt. Wir wollen diesen neuen Wert als Katalaseindexquotienten (KJQ) bezeichnen. Wie sich der Färbeindex (F.-I.) uud Volumenindex (V.-I.) zum Katalaseindexquotienten (KJQ) verhält, ob und inwieweit der Färbeindex oder Volumenindex genauer den Größenbewegungen des KJQ folgt, werden die folgenden Untersuchungsergebnisse zeigen.

Die Untersuchung der nächsten Versuchsreihe wurde vorgenommen an Kranken mit verschiedenartigsten Alterationen des roten und weißen Blutbildes.

Tabelle IV.

Nummer	Name	Hämoglobingehalt %	Erythrocytenzahl	Katalasezahl	Hämatokritenwert %	Katalaseindex	Volumenindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.	Krankheit
1	Herr F.	61	2 960 000	19,04	24	6,43	0,8	1,03	1,07	Carcin. ventric.
2	„ R.	18	1 220 000	6,74	10	5,22	0,81	0,75	0,92	Carcin. ventric.
3	„ W.	52	2 844 000	18,31	31	6,47	1,1	0,9	1,07	Carcin. Kachexie
4	Frau K.	65	3 620 000	18,32	33	5,06	0,9	0,9	0,8	Tuberkul. pulm.
5	Herr L.	30	1 800 000	9,72	17	5,40	0,94	0,83	0,9	Sek. Anämie nach Hämorrhoidal-Blutungen
6	Frau G.	48	3 980 000	22,10	40	5,55	1,00	0,61	0,93	Chlorose
7	Herr W.	18	725 000	4,96	6,9	6,80	0,97	1,2	1,13	Aplast. Anämie
8	„ W.	40	1 840 000	10,00	15	5,50	0,83	1,1	0,91	Lymph. Leukäm. L. 126 000
9	Frau G.	53	2 330 000	12,46	23	5,34	1,00	1,1	0,89	Myel. Leukämie L. 69 600
10	„ S.	50	3 200 000	16,40	33	5,12	1,00	0,78	0,85	Morbus Banti?
11	„ U.	56	2 880 000	14,70	27	5,10	0,9	1,00	0,85	Myel. Leukämie

In dieser Reihe von Untersuchungen kommen wir zunächst zu dem Ergebnis, daß selbst bei hochgradigen Anämien der Katalaseindex ungefähr denselben Wert beibehalten hat wie im Blut Gesunder. Die Schwankungen des Katalaseindexquotienten bewegen sich zwischen 0,84 und 1,13. Nur die untere Grenze (0,84) geht etwas unter die Zahl hinunter, die wir als normalen untersten Wert kennen gelernt haben (0,93).



Nach Festlegung dieser Werte, die, wie aus van Thienens und unseren Untersuchungen hervorgeht, auch bei schweren Anämien nicht perniziösen Charakters so gut wie keine wesentliche Abänderung von der Norm (s. Tab. I und II) erfahren, sind wir in dem folgenden Abschnitt unserer Untersuchungen dazu übergegangen, die roten Blutkörperchen der perniziösen Anämie auf die H_2O_2-spaltende Eigenschaft zu untersuchen. Daß gerade im Blute perniziös Anämischer van Thienen eine auffällige Erhöhung des Katalaseindex fand, erwähnten wir schon.

Tabelle V.

Nummer	Name	Hämoglobingehalt %	Erythrocytenzahl	Katalasezahl	Hämatokritenwert %	Katalaseindex	Volumenindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.
1	Frau K. .	67,5	2000000	16,8	22	8,4	1,4	1,7	1,5
2	Herr K. .	85,0	2300000	22,5	38	9,9	1,6	1,8	1,6
3	Frau G. .	18,0	530000	7,86	20	14,83	3,7	1,7	2,47
4	Herr B. .	35,0	1270000	12,33	22	9,7	1,6	1,4	1,6
5	Frau M. .	25,0	830000	9,6	22	11,56	2,7	1,5	1,92
6	Frau W. .	40,0	1200000	17,68	28	13,06	2,3	1,8	2,1
7	Herr B. .	35,0	1156000	11,44	20	9,94	1,66	1,5	1,65

Wir finden also in Übereinstimmung mit van Thienen in der Tat, daß die roten Blutkörperchen der perniziösen Anämie durch ein auffällig gesteigertes katalatisches Vermögen gegenüber den normalen Erythrocyten ausgezeichnet sind. Wenn wir dieses Ergebnis nun in seinen Beziehungen zum Färbeindex und Volumenindex berücksichtigen, so erkennen wir folgendes: Der Färbeindex zeigt die bei der perniziösen Anämie charakteristische starke Erhöhung über 1. Inwieweit läuft nun diese Erhöhung parallel mit der Erhöhung des Katalaseindex, die der Katalaseindexquotient in relativen Werten wiedergibt?

Bei strenger Kritik können wir eigentlich nur bei Fall 1 und 2 die Erhöhung des Katalaseindex (KIQ. = 1,6 und 1,5) mit einer Erhöhung des Färbeindex (1,7 und 1,8) in näheren Zusammenhang bringen. In den anderen Fällen zeigt jedoch der Färbeindex keinen Parallelismus zu dem Ansteigen des Katalaseindexquotienten.

Dagegen haben unsere Hämatokritenuntersuchungen bei perniziöser Anämie sämtlich ergeben, daß mit der Zunahme des Katalaseindex eine oft noch weit über das Maß der Katalaseindexquotientensteigerung hinausgehende Erhöhung des Volumenindex Hand in Hand geht (siehe Tab.).

Demnach erscheint uns die von van Thienen und auch von uns gefundene auffällige Steigerung des Katalaseindex im Blute perniziös Anämischer zu dem vergrößerten Substrat der roten Blutkörperchen, zu der Megalocytose in enger Beziehung stehen. Im einzelnen ist



dabei zu sagen, daß die Erhöhung des Katalasegehalts vor allem zu der Größe der roten Blutkörperchen und erst in zweiter Linie von ihrem durch die Färbekraft ausgedrückten Hämoglobingehalts sich in Parallele befindet.

Wie van Thienen ausdrücklich in seiner Arbeit hervorhebt, faßt er dies neue Symptom als ein nur der perniziösen Anämie eigentümliches auf. Da wir jedoch darin vorzugsweise den Ausdruck der Megalocytose, des vermehrten Inhalts der Erythrocyten sehen, ergab sich als logische Konsequenz, auch dort nach der Erhöhung des Katalaseindex zu fahnden, wo unter physiologischen Verhältnissen Hyperchromie und Megalocytose auch vorkommt, nämlich im Blut Neugeborener (Stierlin).

Für die Untersuchung gerade des Säuglingsblutes war für uns weiter der Gesichtspunkt maßgebend, daß nach Ansicht maßgebender Autoren die Megalocytose und Hyperchromie Zeichen eines Rückschlages des blutbildenden Apparates in ein embryonales Stadium darstellt, so daß zwischen Säuglingsblutkörperchen und Blutkörperchen der perniziösen Anämie eine gewisse biologische Verwandtschaft zu erwarten war.

Unsere dahingehenden Versuche ergaben folgendes:

Bei der Verwendung der üblichen Blutmenge von 0,05 ccm zeigte sich eine so starke katalytische Wirkung, daß wir uns, um die in den früheren Versuchen verwandte Perhydrolmenge beizubehalten, genötigt sahen, die zu untersuchende Blutmenge zu verringern. Wir verwandten daher beim Neugeborenen 0,025 ccm Blut und stellten die ,,Katalasezahl nach Jolles und Oppenheim" durch entsprechende Umrechnung fest.

1. Versuch: Neugeborenes Kind 1, ausgetragen.

Hämoglobingehalt 106%, Erythrocytenzahl 4 800 000 Hämatokritenwert 58% Katalasezahl 35,04,

Katalaseindex: 7,3.
Katalaseindexquotient: 1,19.
Färbeindex: 1,1.
Volumenindex: 1,2.

2. Versuch: Neugeborenes Kind 2, ausgetragen.

Hämoglobingehalt 110%, Erythrocytenzahl 5 100 000, Hämatokritenwert 62%, Katalasezahl 39,01.

Katalaseindex: 7,1.
Katalaseindexquotient: 1,18
Färbeindex: 1,07.
Volumenindex: 1,2.

3. Versuch: Neugeborenes Kind 3, Frühgeburt im 8. Monat.

Hämoglobingehalt 112%, Erythrocytenzahl 5 000 000. Hämatokritenwert 65%, Katalasezahl 41,5,

Katalaseindex: 8,3.
Katalaseindexquotient: 1,38.
Volumenindex: 1,3.
Färbeindex: 1,1.



In allen 3 Fällen treffen wir einen erhöbten Katalaseindex an. Die Erhöhung des Katalaseindexquotienten geht durchweg über die Höchstgrenze des normalen (1,16) hinweg. Auch hier wieder dieselbe Erscheinung wie bei den bisherigen Versuchen:

Der Färbeindex folgt der Erhöhung des Katalaseindexquotienten nur unvollkommen, während der Volumenindex in 2 Fällen prozentualiter sogar über die Erhöhung des Katalaseindex hinausgeht. Auch bei den Blutkörperchen des Neugeborenen steht somit die katalytische Kraft der Erythrocyten in enger Beziehung zu ihren vermehrten Rauminhalt und in zweiter Linie zu ihrem Hämoglobingehalt.

Im einzelnen ist jedoch zu bemerken, daß der Katalaseindex wesentlich unter den bei den Erythrocyten der perniziösen Anämie beobachteten Werten liegt, entsprechend der Tatsache, daß Volumenindex und Färbeindex geringere Werte als bei perniziöser Anämie, aber immer noch höhere Werte als im Blute Normaler aufweisen. Auch diese Beziehungen weisen darauf hin, daß beim Säuglingsblut der Katalaseindex gleichfalls wohl vorzugsweise von der Größe des roten Blutkörperchens sowie von Hämoglobingehalt beherrscht wird.

Unsere Ergebnisse an den Erythrocyten des Menschen lassen sich also dahin zusammenfassen, daß die roten Blutkörperchen der perniziösen Anämie — in Übereinstimmung mit van Thienens Resultaten — durch ihren erhöhten Katalaseindex gegenüber roten Blutkörperchen Gesunder und nichtperniziös-Anämischer ausgezeichnet sind und daß ferner die roten Blutkörperchen des Neugeborenen hinsichtlich ihres Katalasegehalts den roten Blutkörperchen bei der Biermerschen Anämie biologisch nahe stehen. Die Erhöhung des Katalaseindex wird nach unseren Befunden beherrscht durch die Megalocytose und Hyperchromie und ist demnach wohl nur ein anderer Ausdruck für bereits sonst bei der perniziösen Anämie bekannte Phänomene. Die roten Blutkörperchen der perniziösen Anämie stellen also nicht allein in morphologischer Hinsicht, sondern auch in funktioneller — gemessen an ihrem Katalasegehalt — Riesen dar. —

Es war nun für uns von besonderem Interesse, unter den gleichen Gesichtspunkten auch die roten Blutkörperchen bei experimentellen Anämien einer Analyse zu unterziehen.

Als bekannteste Typen der experimentellen Anämien haben wir die Phenylhydrazin- und Toluylendiaminanämie gewählt.

Gegenüber einigen abweichenden Ansichten haben die Untersuchungen von Pappenheim und Daumann, Kaminer, Rohnstein, Reckzeh ergeben, daß wir in der experimentellen Phenylhydrazinanämie den Typ der makrocytären,



hyperchromen — kurz der perniziosaähnlichen, in der Toluylendiaminanämie den Typ der hypochromen, hämolytisch-erythrocytolytischen — kurz der Chloro- bzw. Sekundäranämie zu sehen haben. Pappenheims gelegentlich dieses Vergleichs gegebene Einschränkung, daß bei Phenylhydrazinanämie die Resistenz der Erythrocyten stets vermehrt, bei Perniziosa bisweilen vermindert sei, ist bereits von Rosenthal dahin richtiggestellt worden, daß die Resistenzsteigerung auch bei den Erythrocyten der Phenylhydrazinanämie keine konstante ist.

Fassen wir also die Kriterien der Phenylhydrazinanämie zusammen, so sind die Erythrocyten dieser Anämie durch Megalocytose und Hyperchromie ausgezeichnet. Sie zeigen somit die wichtigsten Eigenschaften, denen wir auch bei den Blutkörperchen der menschlichen perniziösen Anämie begegnen. Es war daher für uns besonders lohnenswert, festzustellen, inwieweit diese morphologische Übereinstimmung in dem Gehalt der roten Blutkörperchen an katalatischen Ferment zum Ausdruck kommt.

Zur Erzeugung der experimentellen Phenylhydrazinanämie wurden Kaninchen benutzt. Gang und Methodik der Untersuchungen waren dieselben wie am menschlichen Blut. Als neu kamen Resistenzbestimmung und kolorimetrische Berechnung des Serumbilirubingehalts dazu.

Infolge der von den Normalien menschlichen Blutes erheblich differierenden Hämoglobin-, Hämatokriten- und Erythrocyten-Zahlenwerten des normalen Kaninchenblutes wurden die drei von uns neu eingeführten Indices bei sämtlichen Untersuchungen am Tier folgendermaßen und zwar für jedes Tier gesondert berechnet:

1. Färbeindex: Der bei der ersten Untersuchung des noch unvergifteten Tieres gefundene prozentuale Hämoglobingehalt wird durch die Hunderttausenderzahl der bei der gleichen Untersuchung gefundenen Erythrocytensumme dividiert und das Ergebnis der Division = 1 gesetzt. Im Gang der Vergiftung geben also die Färbeindices das Verhältnis der neugefundenen Werte zu dieser Normalzahl an.

2. Katalaseindexquotient: Der bei der ersten Untersuchung des noch unvergifteten Tieres gefundene Katalaseindex wird = 1 gesetzt. Die weiteren Werte geben das Verhältnis der neu gefundenen Zahl zu diesem normalen Indexwert an.

3. Volumenindex: Die am Hämatokriten bei der ersten Untersuchung des noch unvergifteten Tieres abgelesene Zahl wird durch die Hunderttausenderzahl der bei der gleichen Untersuchung gefundenen Erythrocytensumme dividiert. Das Ergebnis dieser Division wird = 1 gesetzt. Die folgenden Werte geben dann an, das Wievielfache von der Normalzahl der gefundene Wert darstellt.

Injektionsmengen und -art sind aus den Tafeln ersichtlich. Es wurde versucht, durch kleinere Dosen die Vergiftung subakut zu erzeugen.

Die jeder Tafel beigegebene Kurve zeigt die Änderung der Indexwerte im Lauf der Vergiftung graphisch an.

Es fällt zunächst auf, daß die Ähnlichkeit der Phenylhydrazinanämie mit der menschlichen Perniziosa sich auch auf die katalytische Wirkung der beiderseitigen Erythrocyten erstreckt. Während der Katalaseindex bei Tier I unter geringen Remissionen allmählich bis zum 2,2fachen der Norm ansteigt, sinkt er bei Tier II anfänglich bis zum 0,74fachen der Norm, um dann bis zum 1,6fachen anzusteigen. Bei Tier I ist



Tabelle VI. Tier I: Kaninchen 1600 g.

Datum	% Hgl.-Geh.	Erythrocytenzahl	Hämatokritenwert	Katalasezahl	Katalaseindex	Volumenindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.	Blutbefund u. Resist. %	Bilib. Geh.	Injektion
29. VI.	65	5200000	30	16,5	3,57	1,00	1,00	1,0	Max. 0,4 Min. 0,51	0	Nach Untersuchg. 0,015 Ph. subkutan
30. VI.	62	4030000	32	20,5	5,8	1,45	1,24	1,4	—	—	0,015 Ph. subkutan
1. VII.	62	4200000	33	20,04	4,77	1,42	1,17	1,3	Heinzkörp. Erythroblast.	—	0,015 Ph. subkutan
2. VII.	50	3400000	—	—	—	—	1,17	—	—	0	0,015 Ph. subkutan
3. VII.	30	2480000	—	—	—	—	1,00	—	—	—	0.01 Ph. subkutan
4. VII.	25	1960000	20	9,29	4,73	1,9	1,04	1,3	Anisozyt. Poikilocyt.	—	5. VII. u. 6. VII. 0,02 Ph. subkutan
7. VII.	31	1420000	19	10,00	7,04	1,9	1,76	1,9	Heinzkörp. Max. 0,4 Min. 0,56	—	0,03 Ph. subkutan
8. VII.	20	1090000	—	—	—	—	1,6	—	Stromaph. Kernh. Erythroc. (normobl. Typ)	—	—
9. VII.	26	1320000	16	10,57	8,0	1,6	2,2	—	Heinzkörp. sehr reichl.	—	—
11. VII.	29	2310000	25	14,00	6,06	2,00	1,00	1,7	—	0	—
13. VII.	42	3160000	26	12,00	3,79	1,00	1,08	—	—	—	—
14. VII.	41	3340000	21	11,86	3,55	1,08	1,00	—	—	—	—

Ph. = Phenylhydrazin.

29. VI. 30. VI. 1. VII. 4. VII. 7. VII. 9. VII. 11. VII. 13. VII. 14. VII.

2 VII 3 VII 5 VII 6 VII

2 — 1,5 — 1

1 = Normalwert der Indices. ↓ = Injektion.
Volumenindex. – – – Katalaseindexquotient. – · – · – Färbeindex.

Tabelle VII. Tier II. Schwarzer Kaninchenbock, 2300 gr.

Datum	% Hgl.-Geh.	Erythrocytenzahl	% Hämatokritenwert	Katalasezahl	Katalaseindex	Volumenindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.	Blutbefund u. Resist. %	Bilib. Geh.	Injektion
29. VI.	55	3 560 000	23	17,36	4,87	1,00	1,00	1,00	Max. 0,4 Min. 0,57	0	N. Unters. 0,02 Ph. subkutan
30. VI.	50	3 240 000	20	10,54	1,00	1,00	0,66	—	—	—	0,02 Ph. subkutan
1. VII.	50	2 920 000	20	10,08	4,06	1,06	1,1	0,86	Heinzkörp.	0	0,02 Ph. subkutan
3. VII.	30	1 500 000	13	5,46	3,64	1,3	1,28	0,74	—	—	Am 2. VII. 0,02 Ph., am 3. VII. 0,01 Ph. subkutan
5. VII.	39	1 992 000	18	10,96	5,5	1,4	1,28	1,13	—	—	0,02 Ph. subkutan
6. VII.	42	2 170 000	20	15,86	7,24	1,46	1,28	1,49	Heinzkörp., reichlich. Erythroblast. Res.: Max. 0,4 Min. 0,56 Stromaph.	0	0,02 Ph. subkutan
8. VII.	31	2 260 000	20	13,60	6,01	1,39	1,00	1,23	Anisozytose	0	Am 7. VII. 0,02 Ph., am 8. VII. 0,03 Ph. subkutan
9. VII.	25	1 670 000							—	0	—
10. VII.	31	1 810 000	20	14,40	7,96	1,7	1,15	1,6	Reichlich Heinzkörp. Stromaph.	—	—
12. VII.	36	2 600 000	21	14,28	5,49	1,18	1,00	1,1	—	—	—
14. VII.	42	3 000 000	21	12,68	4,17	1,00	1,00	0,8	Keine Heinzkörp.	—	—

Ph. = Phenylhydrazin.

29. VI. 30. VI. 1. VII. 3. VII. 5. VII. 6. VII. 8. VII. 10. VII. 12. VII. 14. VII.

1,5
1
0,5
2. VII.
7. VII.

1 = Normalwert der Indices. ↓ = Injektion.
—— Volumenindex. – – – Katalaseindexquotient. –·–·– Färbeindex.



am 6. Tage nach dem Aussetzen der Injektion, also im Stadium der Reparation, noch eine deutliche Erhöhung gegenüber dem Anfangswert, bei Tier II am 6. Tage nach Auftreten der Injektion eine kleine Verringerung des Katalaseindexquotienten festzustellen.

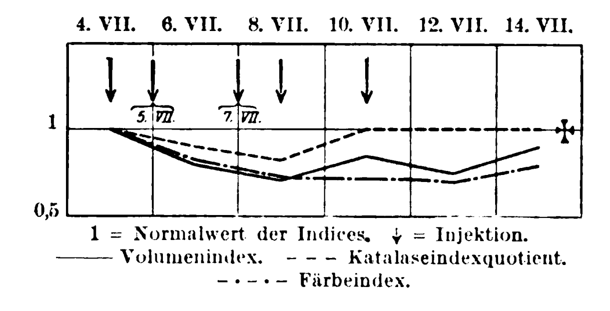
Die Frage der Abhängigkeit des Katalaseindexquotienten vom Färbeindex und Volumenindex betrachtet man am besten an Hand der Kurven. Bis auf eine geringe Differenz (Tier II am 6. VII.) folgt der Volumenindex fast völlig den Schwankungen des Katalaseindexquotienten. Auch der Färbeindex macht die Erhebungen des Katalaseindexquotienten mit, erfährt aber — so wie im Blut perniziös Anämischer — auf der Höhe des Krankheitsbildes niemals die gleiche prozentuale Vermehrung.

Diese unter Zuhilfenahme der Katalasewirkung gewonnenen Ergebnisse bei experimenteller Phenylhydrazinanämie sprechen also für die

Tabelle VIII. Tier III: Kaninchen 1000 gr.

Datum	Hämoglobingehalt %	Erythrocytenzahl	Hämatokritenwert %	Katalasezahl	Katalaseindex	Volumenindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.	Blutbefund	Injektion
4. VII.	65	3 700 000	25	11,28	3,23	1,0	1,0	1,0		nach Unter. schg. 0,05 T. D. M. subk.
6. VII.	59	4 200 000	25	12,60	3,00	0,8	0,8	0,9		am 5. VII. 0,05 T. D. M. subkut.
8. VII.	50	4 000 000	18	10,84	2,71	0,7	0,7	0,83		am 7. VII. 0,1 T.D.M. am 8. VII. 0,2 T. D. M. subkut.
10. VII.	40	3 070 000	17	10,5	3,43	0,85	0,7	1,0	Anisozytose Leukocytose	0,24 T. D. M. subkut.
12. VII.	35	2 880 000	15	9,9	3,43	0,7	0,7	1,0	am 16. VII. Exitus	
14. VII.	27	1 700 000	11	5,67	3,31	0,9	0,8	1,0		

T. D. M. = Toluylendiamin.

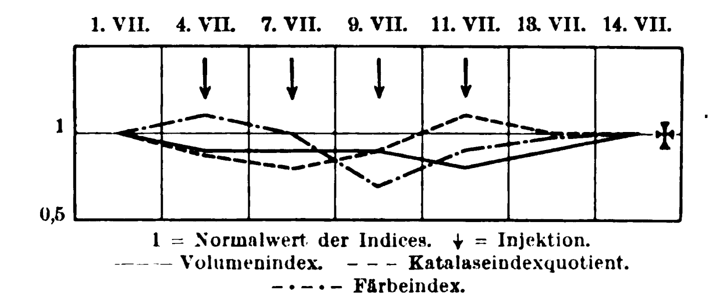


1 = Normalwert der Indices. ↓ = Injektion.
—— Volumenindex. - - - Katalaseindexquotient.
-·-·- Färbeindex.

Tabelle IX. Tier IV: Kaninchen 1000 gr.

Datum	% Hgl.-Geh.	Erythro-cytenzahl	% Hämato-kritenwert	Katalase-zahl	Katalase-index	Volumen-index	Färbe-index	Katalase-indexquod.	Blutbefund	Injektion
1. VII.	68	4 780 000	33	20,04	4,18	1,0	1,0	1,0	—	—
4. VII.	62	3 940 000	26	14,82	3,8	0,9	1,1	0,9	—	0,05 T.D.M. subkutan
7. VII.	60	4 100 000	26	14,5	3,53	0,9	1,0	0,8	—	0,2 T. D. M. subkutan
9. VII.	44	3 920 000	25	14,8	3,77	0,9	0,7	0,9	—	0,3 T. D. M. subkutan
11. VII.	43	3 310 000	20	15,44	4,66	0,8	0,9	1,1	—	0,35 T.D.M. subkutan
13. VII.	39	2 800 000	18	12,32	4,4	0,9	1,0	1,0	Anisozytose Leukocytose	☛
14. VII.	23	1 600 000	11	6,25	3,9	1,0	1,0	1,0	—	—
16. VII.	Exitus									

T. D. M. = Toluylendiamin.



1 = Normalwert der Indices. ↓ = Injektion.
—·—·— Volumenindex. – – – Katalaseindexquotient.
–·–·– Färbeindex.

von Pappenheim usw. (s. oben) ausgesprochene Klassifizierung der Phenylhydrazinanämie unter die Reihe der perniziosaähnlichen. Daneben konnten wir in zusammenhängender Untersuchungsreihe nachweisen, daß auch bei der Phenylhydrazinanämie der erhöhte Katalaseindex Ausdruck der Megalocytose sowie der Hyperchromie sein dürfte.

Wir kommen zur anderen Art der von uns untersuchten experimentellen Anämien, der Toluylendiaminanämie.

Als Material wurden drei Kaninchen und ein Hund verwendet.

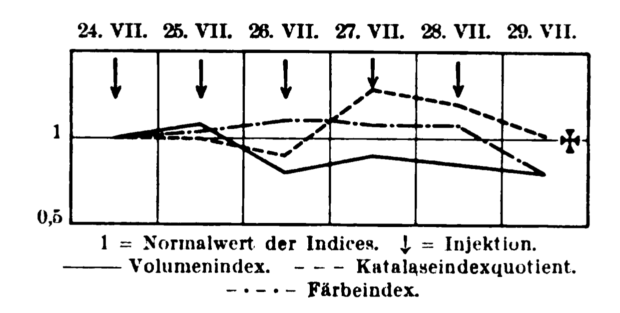
Versuchsvariationen und Berechnung der Indices waren dieselben wie bei der Untersuchung der Phenylhydrazinanämien.

Injektionsmenge und -Art ist aus den Tafeln ersichtlich. Die beigegebenen Kurven zeigen jeweils die Änderung der Indexwerte graphisch an.

Tabelle X. Tier V: Kaninchen 940 gr.

Datum	Hämoglobingehalt %	Erythrocytenzahl	Hämatokritenwert %	Katalasezahl	Katalaseindex	Volumenindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.	Blutbefund	Injektion
24. VII.	58	4 300 000	29	15,46	3,82	1,0	1,0	1,0		nach Unterschg. 0,08 T. D. M. subk.
25. VII.	60	4 340 000	31	16,5	3,8	1,06	1,0	1,0		0,07 T. D. M. subkut.
26. VII.	53	3 470 000	19	12,46	3,59	0,8	1,1	0,9		0,08 T. D. M. subkut.
27. VII.	40	2 720 000	17	13,5	**4,92**	0,9	1,07	1,28		0,05 T. D. M. subkut.
28. VII.	35	2 490 000	14	12,5	4,69	0,86	1,07	1,2	Anisozytose	0,15 T. D. M. subkut.
29. VII.	22	1 920 000	10	7,45	3,92	0,8	0,8	1,2		—
30. VII.	Exitus									

T. D. M. = Toluylendiamin.



1 = Normalwert der Indices. ↓ = Injektion.
——— Volumenindex. – – – Katalaseindexquotient.
– • – • – Färbeindex.

Sowohl Tabellen wie Kurven der Blutuntersuchungen bei diesen drei toluylendiaminvergifteten Kaninchen weisen die Charakteristica der sekundären Anämie auf — auch hinsichtlich der Katalasewirkung.

Die Schwankungen des Katalaseindexquotienten sind fast von der gleichen Größe (0,83—1,28), wie wir sie beim normalen Blut oder dem Blut nicht perniziöser Anämien kennen gelernt haben (0,84—1,16). Nehmen wir die höchste Notierung (Tier V am 27. VII. Katalaseindex 4,92, Katalaseindexquotient 1,28) aus, dann kann man von nennenswerten Differenzen nicht mehr sprechen.

Ebenso unbedeutend sind die Abweichungen des Färbeindex und Volumenindex von der Norm (s. auch Kurven).

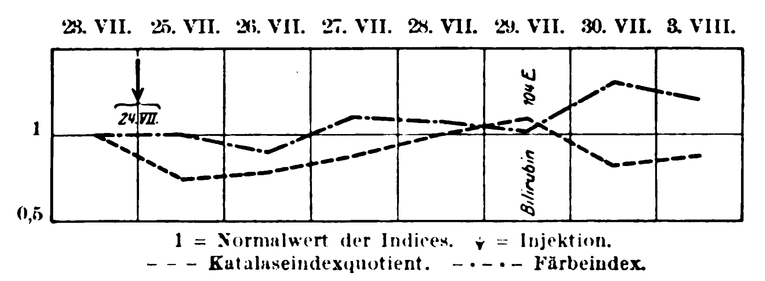
Der Durchschnittswert des Katalaseindexquotienten beträgt ungefähr 1. Färbeindex und Volumenindex halten sich — wie wir es bei sekundären Anämien des Menschen bereits erfahren haben — etwas unter 1.

Eine scheinbare Sonderstellung unter unseren Toluylendiamin-vergifteten Tieren nimmt der Hund ein.

Tabelle XI. Tier VI: Hund.

Datum	% Hgl.-Geh.	Erythrocytenzahl	Katalasezahl	Katalaseindex	Färbeindex	Katalaseindexquot.	Blutbefund	Bilirubin	Injektion
23. VII.	70	4 550 000	3,4	0,74	1,0	1,0	—	0	am 24. VII. 0,35 T.D.M. subkutan
25. VII.	70	4 720 000	2,6	0,55	1,0	0,74	—	—	—
26. VII.[1]	60	4 210 000	2,5	0,59	0,9	0,79	Heinzk.	direkte: 30 Einh. indirekte: 7,4 Einh.	—
27. VII.	60	3 590 000	2,4	0,66	1,09	0,88	Anisozytose	—	—
28. VII.	52	3 140 000	2,4	0,76	1,07	1,0	—	direkte: 90 Einh. indirekte: 7,4 Einh.	—
29. VII.	42	2 700 000	2,17	0,8	1,0	1,08	—	104 Einh.	—
30. VII.	38	1 850 000	1,13	0,61	1,3	0,82	—	—	—
3. VIII.	35	1 700 000	1,14	0,65	1,2	0,88	—	—	—

T. D. M. = Toluylendiamin.



1 = Normalwert der Indices. ↓ = Injektion.
– – – Katalaseindexquotient. – · – · – Färbeindex.

Während sich bei dieser Vergiftung die Werte des Katalaseindex fast völlig im Bereich des Normalen halten, sehen wir vom 4. Krankheitstage ab ein langsames Ansteigen des Färbeindex, der am 7. Krankheitstage mit 1,3 seine Akme erreicht. Wir glauben, daß in dem hier vorliegenden Experiment der Bestimmung des Färbeindex jeglicher Wert abzusprechen ist. Wie aus den Bilirubinbestimmungen hervorgeht, kreist im Blut unseres Hundes Bilirubin in außerordentlich hoher Konzentration (bis 104 Einheiten). Der erhöhte Färbeindex erklärt sich daher einfach daraus, daß zu der Hämoglobinfarbe sich noch die Tinktion des Serumbilirubins hinzugesellt.

[1]) Von heute ab sehr ausgeprägter Icterus.

Aus unseren Versuchen bei experimentellen Anämien geht also hervor, daß hinsichtlich des Katalaseindex sich die roten Blutkörperchen der Phenylhydrazinanämie denen der Biermerschen Anämie anreihen, während die roten Blutkörperchen der Toluylendiaminvergiftung mit ihrem Katalasegehalt keine wesentlichen Abweichungen von der Norm aufweisen.

Es besteht somit, abgesehen von den morphologischen Differenzen, zwischen Phenylhydrazin- und Toluylendiaminanämie auch im Hinblick auf den Katalaseindex ein wichtiger biologischer Unterschied, der eine Klassifizierung der beiden Anämien in der Richtung der perniziösen Anämie einerseits und der Sekundäranämie andererseits nahelegt. Auch bei den experimentellen Anämien erweist sich der Katalaseindex im wesentlichen als eine Funktion der Größe und des Hämoglobingehaltes der Erythrocyten.

Zusammenfassung.

Als Ergebnis unserer gesamten Untersuchungen können wir demnach folgendes festlegen:

1. Das katalatische Ferment im roten Blutkörperchen haftet zum größeren Teil an den in Lösung gehenden Stoffen einschließlich dem Hämoglobin, zum geringeren am Stroma.

2. Bei gesunden Personen und bei Kranken mit den verschiedenartigsten Blutleiden zeigen — unter alleiniger Ausnahme der perniziösen Anämie (Typus Biermer - Addison) — die roten Blutkörperchen einen bis auf ganz geringe Schwankungen gleich großen Wert des Katalaseindex.

3. Die roten Blutkörperchen der perniziösen Anämie zeigen ausnahmslos eine weit über die Norm gehende Erhöhung des Katalaseindex (in Übereinstimmung mit van Thienens Ergebnissen).

4. Die roten Blutkörperchen des Neugeborenen stehen hinsichtlich des Katalaseindex den Blutkörperchen der perniziösen Anämie biologisch nahe.

5. Der Wert des Katalaseindex steht bei allen roten Blutkörperchen, insbesondere auch bei denen der perniziösen Anämie in enger Beziehung vor allem zum Rauminhalt, in zweiter Linie zum Gehalt und der Beschaffenheit des Hämoglobins der Erythrocyten.

6. Der erhöhte Katalaseindex bei perniziöser Anämie stellt den Ausdruck bekannter Phänomene: der Megalocytose und Hyperchromie dar.

7. Die roten Blutkörperchen der experimentellen Phenylhydrazinanämie zeigen einen weit über die Norm erhöhten Katalaseindex.

8. Die roten Blutkörperchen der experimentellen Toluylendiaminanämie weisen Normalwerte des Katalaseindex auf.



9. Dieses differente Verhalten des Katalaseindex reiht — abgesehen von anderen Eigentümlichkeiten — die Phenylhydrazinanämie mehr in die Gruppe der perniziosaähnlichen Anämien, die Toluylendiaminanämie in die Gruppe anderer Anämien ein. —

Zum Schluß sei es mir noch gestattet, Herrn Privatdozent Dr. Rosenthal für die vielfache Anregung und liebenswürdige Unterstützung, die er mir bei dieser Arbeit zuteil werden ließ, meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Abgeschlossen August 1920.

Literatur.

Bach, Über das Schicksal der Hefekatalase bei alkoholischer Gärung. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **39**, 1669. 1906. — Batelli und Stern, Recherch. sur la catalase. Arch. di fisiol. **2**, 471. — Bach und Chodat, Untersuchungen. VI.: Katalase. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **36**, 1757. 1903. — Batelli und Stern, Die Katalase. Asher-Spiros Erg. 10, 531. — Bergengrün, Die Wechselwirkung zwischen H_2O_2 und verschiedenen Protoplasmaformen. Inaug.-Diss. Dorpat 1888. — Bohr, zit. in Nagels Handb. d. Phys. — Capp, Journ. of med. research. Boston 1903. **10**, 3. — v. Dalmady und v. Torday, Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 457. — Euler, Zur Kenntnis der Katalase. Hofm. Beitr. **7**, 1. 1906. — Euler und Borgenstam, Zur Kenntnis der Katalase der Erythrocyten. Biochem. Zeitschr. **101**, 124. — v. Itallie, Over bloedkatalasen. Akad. Wet. Amsterdam **540**. 1905. — Jolles und Oppenheim, Beitr. zur Kenntnis der Blutfermente. Virchows Archiv **180**. — Jolles, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 47. — Loew, A new enzym of general occurance. Bull. dep. agricult. Washington 1900. — Morawitz, P., In Oppenheimers Handb. d. Biochemie **2**, 2. — Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1919. — Oppenheimer, Handbuch der Biochemie. — Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen Bd. I u. II. — Pappenheim und Daumann, Über die Toluylendiamin-Vergiftung. Fol. haematol., Orig. **18**, 241. — Kaminer, zit. bei Pappenheim und Daumann, Über die Toluylendiamin-Vergiftung. Fol. haematol. Orig. **18**. — Rohnstein, zit. bei Pappenheim und Daumann, Über die Toluylendiamin-Vergiftung. Fol. haematol. Orig. **18**. — Reckzeh, zit. bei Pappenheim und Daumann, Über die Toluylendiamin-Vergiftung. Fol. haematol. Orig. **18**. — Meyer, E., zit. bei Pappenheim und Daumann, Über die Toluylendiamin-Vergiftung. Fol. haematol. Orig. **18**. — Rosenthal, F., Die sog. Pachydermie der Erythrocyten bei Phenylhydrazinanämie. Fol. haematol. Orig. **10**. 1900. — Senter, Das Wasserstoffsuperoxyd-zersetzende Enzym des Blutes. Zeitschr. f. physikal. Chem. **44**, 257. 1903. — Schmidt, A., Neue Untersuchungen über Faserstoffgerinnung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **6**. 413. — Stierlin, Blutkörperchenzählung und Hämoglobinbestimmung bei Kindern. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **45**. — Sörensen, Asher-Spiros Ergebnisse **12**, 465. — Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien 1912. — Winternitz, The determ. of the catal. activ. of the blood as a clin. diagn. method. Arch. of internal. med. **7**, 624. 1911. — Winternitz, On the relation of the catal. activ. of the blood to . . . the body temp. Journ. of exp. med. **12**, 1. — van Thienen, Über die perniziöse Anämie als selbständige Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, H. 3 u. 4. 1920.



(Aus dem allgemeinen Krankenhause Hamburg-Barmbeck [Direktor: Prof. Dr. Th. Rumpel].)

Über paroxysmale Hämoglobinurie und Syphilis; zugleich ein Beitrag zum Problem der Erkältungskrankheiten.

Von

Dr. med. **Johannes Burmeister,**
Volontärarzt der 1. medizinischen Abteilung.

Mit 2 Textabbildungen.

Über das Thema paroxysmale Hämoglobinurie und Syphilis sind bereits verschiedene Arbeiten erschienen[111]) [1]) [139]). Die meisten davon beschäftigen sich lediglich mit dem Tatsachenmaterial, und nur in einem Falle[10]) [11]) sind die bestehenden Anschauungen über die Verknüpfung beider Krankheiten durch einen Versuch gestützt, der auch theoretisch dazu angetan sein könnte, einige Aufklärungen zu schaffen.

Serologische und klinische Untersuchungen über p. H. sind von vielen Autoren mitgeteilt; die Veröffentlichungen über die mir zur Verfügung stehenden Fälle werden an anderer Stelle erscheinen. Ich beschränke mich vorläufig auf die wichtigsten Angaben über Vorgeschichte und Befund derselben, soweit sie als Grundlagen für die angestellten Untersuchungen in Frage kommen. Von den Ergebnissen derselben greife ich diejenigen heraus, die unter das obige Thema fallen.

Der erste Patient war ein 21 jähriger Soldat, den ich im Herbst 1917 in Gemeinschaft mit E. Querner*) zu untersuchen Gelegenheit hatte. Es lag bei ihm eine typische p. H. vor. Den klinischen Beobachtungen entsprach die Feststellung des hämolytischen Amboceptors in vitro und die Möglichkeit, die Hämoglobinurie(H.)anfälle experimentell hervorzurufen, sei es nach Ehrlich durch den Fingerabkühlungsversuch oder nach Rosenbach[45]) [46]) (nicht Weber, wie Boas[48]) mitteilt) durch ein kaltes Fußbad. Weder die Familienanamnese, noch die des Patienten ergab den geringsten Anhaltspunkt für eine syphilitische Infektion. Klinische Erscheinungen von einer bestehenden Syphilis waren nicht zu erheben, jedoch war die Wassermannsche Reaktion im Blute positiv.

*) Vorgestellt im ärztlichen Verein Hamburg, siehe Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 6, S. 147.



Im zweiten Falle, bei einem 46jährigen Arbeiter, hatte 19 Jahre vor dem ersten p. H.-Anfall ein Primäraffekt am Penis bestanden. Merkmale für eine bestehende Syphilis waren auch hier nicht zu beobachten. Nach dem Krankheitsbilde und dem positiven Amboceptor-(Autohämolysin)nachweis im Blute handelt es sich auch hier einwandfrei um eine p. H.-Wassermannreaktion positiv.

Der dritte Fall betrifft einen 15jährigen Jungen, der im wesentlichen früher nicht krank gewesen war. Er hatte 3 Tage vor der Aufnahme nach einem erhitzenden Ballspiel ein kaltes Bad genommen, fühlte sich daraufhin leidlich wohl. Einige Stunden später, besonders als er im Bett warm wurde, klagte er über ziehende Kreuzschmerzen, Kopfschmerzen und zunehmende Schwäche. Der jetzt gelassene Urin war dunkelbraunrot. Auch am nächsten Morgen wurde ein tiefdunkler Urin entleert. Patient versah trotz der Schwäche seine Arbeit, wurde aber beim Tragen von Holzkloben ohnmächtig und blieb bis zur Krankenhausaufnahme am nächsten Tage im Bett. Der hier zur Untersuchung gelangte Urin enthielt alle sonst bei H. beschriebenen Formbestandteile, enorme Mengen gelösten Blutfarbstoffes, daneben Spuren von Eiweiß. Das Serum sah tiefrotbraun aus und zeigte im Spektrum die Absorptionsstreifen des Hämatins neben Oxyhämoglobin (im Laboratorium von Dr. Feigl ausgeführt). Der Grad der Blutauflösung war ganz erheblich. Der Hämatingehalt des Serums betrug 2 Tage nach dem Anfall 3,8%; Hämoglobin im Blute 20% nach Sahli, Erythrocyten 1,3 Mill., Leukocyten 15 000. Autohämolysine waren trotz Beobachtung aller bisher beschriebenen Kautelen nicht nachzuweisen (das Serum wurde bei 37° zur Gerinnung gebracht, Komplement wurde zugesetzt, die Abkühlung und Erwärmung in verschiedenem Grade und Dauer vorgenommen, Serum und Erythrocyten in verschiedenen Mengenverhältnissen benutzt, Kohlendioxyd wurde eingeleitet, antikomplementäre Stoffe[63]) entfernt). Die WaR. war negativ. Ein experimenteller Anfall konnte weder lokal im Ehrlichschen Fingerabkühlungsversuch, noch allgemein durch ein kaltes Bad hervorgerufen werden, während wohl eine geringe Temperaturerhöhung bis 37° und eine spurenweise Albuminurie auftraten. Die serologische Ausbeute dieses dritten Falles blieb also völlig negativ. Im wesentlichen war es der zweite Fall, den ich zu den nachfolgenden Untersuchungen über p. H. und Syphilis, insbesondere das Verhältnis der spezifischen Autolysine („Kälteamboceptoren“) zur WaR. benutzte. Herr Prof. Reiche, dem ich an dieser Stelle ergebenst danke, stellte mir in liebenswürdiger Weise das Material dafür zur Verfügung.

Die Angaben über 207 Fälle von p. H., die ich aus der Literatur zusammenstellte, sind zum Teil recht lückenhaft. Es ergibt sich in einer Übersicht das folgende Bild.

Unter 207 Fällen war das Alter angegeben in 108 Fällen.

Es standen 27	davon	im	1.	Dezennium,
17	„	„	2.	„
16	„	„	3.	„
20	„	„	4.	„
21	„	„	5.	„
5	„	„	6.	„
2	„	„	7.	„

Bemerkungen über das Geschlecht fanden sich in 100 Fällen, nämlich 26 weibliche und 74 männliche Individuen.

Lues wurde in der Anamnese oder im klinischen Befunde in 79 von 207 Fällen angenommen, in 43 dagegen ausdrücklich abgelehnt, bei 11 Patienten mußte die Frage offen bleiben; in den übrigen finden sich keine Bemerkungen darüber.

Die WaR., über die sich naturgemäß erst in den Veröffentlichungen der letzten Jahre häufigere Angaben finden, war 71 mal unter 76 Mitteilungen positiv und nur in 5 Fällen fiel sie negativ aus.

Eine Übersicht über die angewandte Therapie und ihre Erfolge gibt besonders über den Wert der antisyphilitischen Behandlung Auskunft.

Es wurde angewandt:

Jodkali in 5 Fällen	Erfolg	4 mal 0, einmal Verschlechterung.
Natrium jod. in 2 Fällen . . .		2 mal 0.
Natrium chlor. in 4 Fällen . .		3 mal 0, einmal gebessert.
Calcium chlor. in 2 Fällen . .		1 mal 0, einmal gering gebessert.
Cholesterin in 5 Fällen		2 mal gebessert, 1 mal verschlechtert, 1 mal gut und 1 mal fraglich.
Propepton Witte in 1 Falle .		1 mal geheilt.
Chinin in 3 Fällen		2 mal 0, einmal verschlechtert.
Arsen in 1 Falle		Erfolg: gebessert.
Antisyphilitisch ohne nähere Angabe in 6 Fällen		5 mal geheilt, einmal 0.
Quecksilber in 7 Fällen		6 mal 0, einmal verschlechtert.
Salvarsan in 2 Fällen		1 mal 0, einmal geheilt.

Durch die statistische Verwertung des bisher veröffentlichten Materials über p. H. unterliegt es keinem Zweifel, daß in vielen Fällen eine, wenn auch dunkle Verknüpfung zwischen Syphilis und p. H. besteht. Für alle diejenigen Fälle aber, wo nicht nur kein Anhaltspunkt für Syphilis gegeben ist, sondern sogar mit ziemlicher Sicherheit keine luetische Infektion, sei es bei dem Patienten oder in dessen Familie vorgekommen ist, wird auf den Ausfall der WaR. ein so großes Gewicht gelegt, daß aus dem positiven Ergebnis derselben mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine latente Syphilis geschlossen wird. Es ist sogar anzunehmen, daß unter den Fällen, von denen mitgeteilt worden ist, daß eine hereditäre Lues vorliege, sich eine große Anzahl solcher Patienten befinde, die weder in der Anamnese der Eltern, noch in der ihrigen auch

nur ein einigermaßen sicheres Anzeichen dafür aufweisen, daß jemals eine syphilitische Infektion stattgefunden hat, geschweige denn klinische Anzeichen für congenitale Lues vorliegen. Die Bemerkungen mancher Autoren bestätigen diese Vermutung einwandfrei. Mehrfach fand ich in der Literatur Angaben, wie etwa folgende: Zwar liegen keine anamnestischen oder klinischen Zeichen für Lues vor, aber der Ausfall der WaR. läßt keine Zweifel an der syphilitischen Ätiologie der Erkrankung (das Gegenteil finde ich nur in 2 Fällen; nämlich bei sicherer congenitaler Lues eine negative WaR.). Es sind also von den Fällen, bei denen Lues in der Anamnese angenommen wird, noch einige in Abzug zu bringen (ich schätze nach den mehr oder weniger zuverlässigen Angaben, die gegebenenfalls Lues wahrscheinlich machen könnten, etwa 10) und es ergibt sich dann unter Nichtberücksichtigung der unentschiedenen Fälle das Verhältnis von etwa 30% mit luetischer Ätiologie zu 70% mit nicht luetischer.

Vergleichen wir mit diesem Ergebnis die Mitteilungen von Murri[50]), so gibt dieser unter 40 Fällen zweimal Lues mit Sicherheit, bei „mehreren anderen" mit Wahrscheinlichkeit an. Bei Stempel[1]), der die Kasuistik (mit ausführlicher Literaturangabe) bis 1902 zusammengestellt hat, finden wir etwa dasselbe Verhältnis wie oben berechnet angegeben. Er konnte unter 77 Fällen 23 mal Lues feststellen, d. h. in 29,8% der Fälle, darunter 8 Kinder, die hereditär belastet waren. Es würde indessen bei einer neueren Zusammenstellung die Zahl der kongenital syphilitischen Fälle von p. H. aus der Gesamtheit ausgesondert nicht ein Bild ergeben, das den Tatsachen entspricht, da gerade über diesen Punkt sehr viele ungenaue Angaben vorliegen. Es muß deshalb späteren Veröffentlichungen vorbehalten bleiben, hierin Klarheit zu schaffen, nachdem die Kasuistik diejenigen Fälle von sicherer hereditärer Lues von denjenigen trennt, die bisher nur wegen des positiven Ausfalls der WaR. gleichfalls unter dieselben gerechnet wurden, denn es ergibt sich bezüglich dieser serodiagnostischen Reaktion ein völlig anderes Bild. Unter 76 Mitteilungen sind 71 positive Ergebnisse. Das Mißverhältnis zwischen sicher vorliegender Lues einerseits und dem Ausfall der WaR. andererseits ist nicht zu verkennen. Wäre das proportionale Verhältnis in beiden Richtungen dasselbe, so müßte man unter den 76 Fällen nur etwa 25 positive erwarten, und selbst wenn man eine größere Anzahl solcher Fälle, die ätiologisch unklar sind, durch den Ausfall der WaR. dahin entscheiden würde, daß eine Lues als vorliegend erachtet werden muß, so würden aus den 30% dennoch mit Wahrscheinlichkeit keine 95%. Indessen sind die Mitteilungen nicht sehr häufig, in denen aus dem Ausfall der WaR. allein auf die syphilitische Genese der p. H. geschlossen wird, sondern es wird von den meisten Autoren, die sich mit der Frage befassen, zugegeben, daß zwar in der Mehrzahl der Fälle Lues anamne-



stisch nachweisbar ist, jedoch in einer nicht unbeträchtlichen Anzahl die Syphilis wahrscheinlich nicht für die Entstehung der p. H. verantwortlich zu machen ist. Dabei ist aber wiederum zu bedenken, daß diese Angaben zum Teil aus einer Zeit stammen, die die WaR. entweder überhaupt nicht kannte, oder sie doch nicht so weitgehend berücksichtigte, wie sie eine neue Zusammenstellung zu beachten hat. Unter den jetzt vorliegenden Verhältnissen würde die Verleitung zu der Annahme viel häufiger naheliegen, als es früher der Fall war: da 95% der p. H. eine positive WaR. haben, so ist so gut wie immer die Lues als Ätiologie derselben anzusehen.

Andere serodiagnostische Reaktionen sind bisher nicht bei p. H. mitgeteilt worden; nur Cooke[64]) berichtet, daß in einem Falle, bei dem sich aus der Anamnese keine Zeichen für Syphilis ergaben, die Luetinreaktion nach Noguschi positiv war. Die häufigere Anstellung dieser Probe wird vielleicht über die Ätiologie der p. H. in vielen bisher unklaren Fällen Aufschluß geben.

Bei dem zweiten von mir mitgeteilten Fall mußte die Sachs-Georgische Reaktion unbestimmt bleiben, da schon in der Kontrolle Ausflockung erfolgte.

Mehrere Autoren betonen bei ihren Untersuchungen, daß neben den spezifischen Autolysinen der p. H., die mehrfach als „Kälteamboceptoren" bezeichnet wurden, auch normale Syphilisreagine im Serum vorhanden sind, und Moro, Noda und Benjamin[10]) [11]) suchen den Beweis für diese Anschauung durch das folgende Experiment zu erbringen: Sie kühlten das Serum eines Falles von p. H., das während 6 Tagen nach der Entnahme vom Patienten nachweislich ärmer an Kälteamboceptoren geworden war, mehrmals hintereinander mit Erythrocyten ab und erschöpften auf diese Art die Fähigkeit des Serums, eine positive Donath-Landsteinersche (D.L.) Reaktion zu geben. Die jetzt mit diesem Serum angestellte WaR. fiel positiv aus. Sie ziehen daraus den Schluß, daß die Autolysine und Syphilisreagine zwei durchaus verschiedene Stoffe seien; Matsuo[56]) [21]) u. a. schließen sich dieser Anschauung an. Wenn man diese Beweisführung kritisch betrachtet, muß man ihr die folgenden Bedenken entgegnen: Sind tatsächlich die Autolysine völlig entfernt aus dem Serum, wenn die D.L. negativ ausfällt? Das ist wahrscheinlich nicht der Fall. Denn einmal läßt es sich zeigen, daß ein an Hämolysinen armes Serum zwar keine D.L.-Reaktion mehr gibt, während nach Zusatz von Kohlendioxyd dennoch Hämolyse auftritt. Es bleibt dabei gleichgültig, ob die Kälteamboceptoren und die Kohlendioxydhämolysine identisch sind oder nicht, jedenfalls waren trotz negativer D.L.-Reaktion noch Hämolysine vorhanden. Auch läßt sich durch einfache Verdünnung des Serums nachweisen, daß ohne Entfernung der Hämolysine aus demselben die D.L.-Reaktion negativ

werden kann, wie es von vornherein ohne weiteres anzunehmen ist. Moro und Noda selbst geben an, daß auch bei wiederholter Abkühlung des Serums mit Erythrocyten immer nur ein aliquoter Teil der vorhandenen Amboceptoren entfernt wird (Cooke[64]) gibt die Menge des bei 0° absorbierten Amboceptors auf 85% der vorhandenen an; indessen wechseln die Verhältnisse mit Sicherheit nach individuellen und äußeren Versuchsverhältnissen) und daß eine gewisse Konzentration der Amboceptoren notwendig ist, um einen positiven Ausfall der D.L.-Reaktion hervorzurufen. Es ist also sehr wohl möglich, daß bei der Entfernung der Autohämolysine zuletzt ein Teil im Serum zurückbleibt, und daß diese beschränkte Menge durch die D.L.-Reaktion nicht mehr nachweisbar ist. Deshalb ist auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß dieses amboceptorarme Serum eine positive WaR. hervorruft, auch wenn normale Syphilisreagine fehlen unter der Voraussetzung, daß die Kälteamboceptoren selbst überhaupt imstande sind, eine Komplementbindung hervorzurufen, daß heißt mit anderen Worten: „Es ist möglich, daß die WaR. eine viel feinere Reaktion auf dieselben Bestandteile des Serums ist wie die D.-L.-Reaktion.“

Diese angedeutete Möglichkeit entspricht den tatsächlichen Verhältnissen und läßt sich, wie weiter unten gezeigt wird, experimentell nachweisen.

Überlegen wir uns zuerst theoretisch die Sachlage. Ganz allgemein gesprochen, haben wir bei der WaR. einen Zwischenkörper, der imstande ist, sich einerseits an Organextrakte, Lecithin, Cholesterin und andere Stoffe zu binden, andererseits an das Komplement oder eine Komponente desselben. Selbstverständlich würde sich jeder Amboceptor, der sich einerseits an Lipoide, andererseits an das Komplement bindet, ebenso verhalten und ein gleiches Resultat hervorrufen können, wie die Syphilisreagine. Tatsächlich beweisen Versuche von Bürger[99]), Pribam[91]) [92]), Prikryl[18]) und eigene Untersuchungen, daß eine Bindung des Kälteamboceptors an Lipoide möglich ist. Pribam zeigte, daß der D.L.-Versuch negativ ausfällt durch Zusatz von Cholesterin. Bürger fand die Ablenkung des Komplements durch den Komplex alkoholischer Luesleberextrakt plus Amboceptor des p. H.-Serums, so daß also hinzugefügte Erythrocyten des p. H.-Patienten nicht mehr bei Abkühlung und nachfolgender Erwärmung hämolysiert wurden.

Prikryl stellte fest, daß auch normale Leber bei der Prüfung des p. H.-Serums in der WaR. zur Komplementablenkung durchaus befähigt ist. Allerdings sind dabei die bedeutenden Schlüsse allgemeiner Art bezüglich des „Kälteamboceptors“, die sich in bezug auf den Ausfall der WaR. ergeben, nicht gezogen worden. Betrachten wir das Verhältnis des Kälteamboceptors verschiedenen Lipoiden gegenüber im einzelnen.



Aus mehreren Hämolysevorgängen ist der Einfluß des Cholesterins und des Lecithins auf dieselben bekannt geworden. Es lag deshalb besonders nahe, auch die Bindungsfähigkeit des p. H.-Amboceptors diesen lipoiden Substanzen gegenüber näher zu studieren. Bei der Kobragifthämolyse werden die an und für sich physiologisch unwirksamen Toxine durch das Lecithin in eine äußerst stark wirksame Verbindung, ein Toxolecithid, übergeführt[140] [141]). Ähnliche Substanzen entstehen durch die Verbindung von Bienengift und Skorpionengift; auch lassen sich aus Organextrakten[142] [143]) Prolecithide, die Vorstufe des durch Lecithin aktivierten Hämolysins gewinnen. Wenn sich auch die Auffassung über Kobragift und Lecithin als ein der Amboceptor- und Komplementwirkung anologer Vorgang nicht hat halten lassen, so sind dennoch diese Untersuchungen von wesentlichem Einfluß auf die Immunitätsforschung geworden. Der Mechanismus des hämolytischen Vorgangs ist bezüglich der Rolle der Lipoide nicht genau bekannt; es scheint in manchen Fällen, daß die Hämolyse erst durch eine Lipolyse eingeleitet wird, die sekundär zur Entstehung der eigentlich wirksamen Stoffe Veranlassung gibt[144]), in anderen Fällen dagegen scheint ein Stoff, der wie das Lecithin bei der Kobragifthämolyse die Rolle eines Aktivators spielt, nicht notwendig. Auf jeden Fall steht bei den hämolytischen Vorgängen den beteiligten Toxinen einerseits und den Lipoiden andererseits ein großer Spielraum zur Verfügung. Bei der Kobragifthämolyse hat das Lecithin die Rolle des Aktivators, während der Zusatz von Cholesterin zum Serum die Hämolyse zu verhindern imstande ist. Der Mechanismus entspräche also dem folgenden Schema unter Benutzung der besonders von Pascucci[145]) geförderten Vorstellung von der Lipoidmembran der Erythrocyten:

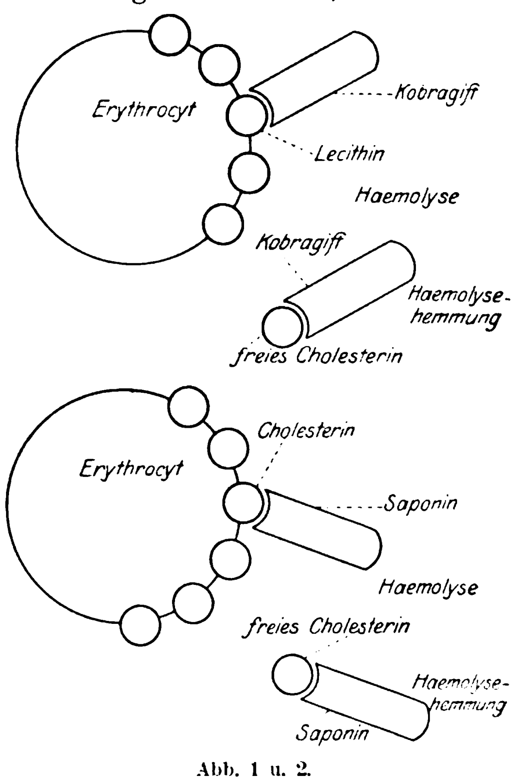


Abb. 1 u. 2.

Bei Saponin liegen die Verhältnisse ähnlich. Der Lecithinzusatz hat hier jedoch keinen Einfluß auf die Hämolyse, während Cholesterinzusatz, da dieses der Angriffspunkt des Saponins in den Erythrocyten ist, wiederum dieselbe verhindern kann. K. Meyer[146]) nimmt auch



hier an, daß Saponin hämolysierend nur durch das Lecithin der Erythrocyten wirkt, er gibt indessen die größere Verwandtschaft zum Cholesterin zu. Kobert[147]) läßt jedoch die Ansicht bestehen [s. auch[148])], daß das Cholesterin der Angriffspunkt bei der Hämolyse ist. Wir sehen also einerseits: Gewisse Toxine werden erst durch ihre Verbindung mit Lipoiden zu Hämolysinen; andererseits: Die Hämolyse kann durch Zusatz desjenigen Stoffes zum Serum verhindert werden, oder mit anderen Worten, der Amboceptor oder amboceptorähnliche Körper von den Erythrocyten abgelenkt werden, der den Angriffspunkt in der mosiakähnlichen Lipoidmembran derselben bildet. Ich gehe auf diese Verhältnisse näher ein, weil die bezüglich des p. H. vorgenommenen Untersuchungen und geäußerten Vorstellungen sich eng an diese anlehnen. Da auch bei anderen hämolytischen Vorgängen das Cholesterin eine hemmende Eigenschaft entfaltet, so bei Wurmanämien[149]), bei perniciöser Anämie[36]), bei Seifeninjektionen[150]) und Schwarzwasserfieber[151]) [152]), wurde dieses, dem Analogieschluß folgend (ohne Prüfung der Verhältnisse in vitro) 1912 und 1913 von Pringshein[73]) [86]) in vivo einem p. H.-Kranken injiziert. Pribam[91]) gab 1914 in einem Fall Cholesterin per os. Höchst bemerkenswert sind auch hier die Ergebnisse von Tordays[115]), der bei einem p. H.-Kranken, nachdem bei diesem intragluteale Cholesterininjektionen appliziert worden waren, schon nach den geringsten Wärmedifferenzen typische hämoglobinurische Anfälle beobachtete, die früher bei gleichen Gelegenheiten niemals aufgetreten waren, wo also eine wesentliche Verschlechterung unverkennbar war.

Wie der Mechanismus dieses Vorganges ist, wurde zwar von Pringsheim[73]) erörtert; jedoch konnte eine Erklärung dafür vorläufig nicht gefunden werden.

Um eine bloße Behinderung der Hämoglobinausscheidung bei zustandegekommener Hämoglobinämie schien es sich nicht zu handeln. Daß die Kälteamboceptorbindung nicht zustande kommt, war auch nicht anzunehmen, weil auf Kältereiz ein Schüttelfrost und Fieberanstieg eintraten. Indessen zeigten sich die Erythrocyten nicht sensibilisiert. Der Gedankengang führt also in die Enge: Die Amboceptorverbindung ist wahrscheinlich zustande gekommen, aber nicht an die Erythrocyten. Nach diesen Beobachtungen in vivo liegt der Schluß nahe, daß die Bindung des Kälteamboceptors statt an das Cholesterin der Erythrocyten an dasjenige des Serums erfolgt ist, oder ein vom Körper assimiliertes Derivat des Cholesterins, das durch die Injektion dem Körper zugeführt wurde, und (vielleicht auch mit späterer Komplementbindung an diesen Komplex) zur Reaktion des Körpers (Schüttelfrost und Fieber) geführt hat. Es wird später darauf zurückzukommen sein. Die Möglichkeit einer Hemmung der Komplementbindung, die Pringsheim gleichfalls erörtert, wurde durch Prüfung des Serums,



das mit Cholesterin angereichert war, nicht bestätigt. Diese erscheint auch gar nicht zur Erklärung der ausgebliebenen Hämolyse erforderlich, weil der Mechanismus eben schon bei der Amboceptorbindung an die Erythrocyten unterbrochen war. Erst 1915 zeigte Primbam[92]) die Hämolysehemmung durch Cholesterin in vitro beim D.L.-Versuch. Dieses Ergebnis steht in bestem Einklange mit dem gleichzeitigen Befunde, daß bei Hypocholesterinämie ein typischer hämoglobinurischer Anfall auslösbar und in vitro Kälteamboceptoren nachweisbar waren, während bei „ziemlich reichlich" im Serum vorhandenem Cholesterin nur frustrane Anfälle dem Kälteversuch folgten. Aus der angegebenen Literaturstelle ist jedoch nicht ersichtlich, ob die Cholesterinbestimmungen, wie es zu wünschen ist, quantitativ ausgeführt wurden.

In dem ersten der mir zur Verfügung stehenden Fälle war eine Abhängigkeit der hämoglobinurischen Anfälle von dem Cholesteringehalt des Serums nicht nachweisbar. Es fanden sich bei verschiedenen Bestimmungen*)

Am 12. XII. 1917. Im Serum (37° abgesetzt):
1. Cholesterin 0,13%,
2. Lecithin . 0,18%.
In Erythrocyten (bei 37° gewaschen):
1. Cholesterin 0,12%,
2. Lecithin . 0,28%.

Am 1. III. 1918. Im Serum (bei 37° abgesetzt):
1. Cholesterin 0,12%,
2. Lecithin . 0,28%.
Nach dem Abkühlen des Serums mit Erythrocyten:
1. Cholesterin 0,10%,
2. Lecithin . 0,27%.
In Erythrocyten (bei 37° gewaschen):
1. Cholesterin 0,09%,
2. Lecithin . 0,31%.
In Erythrocyten, die durch Abkühlen mit p. H.-Serum sensibilisiert worden waren:
1. Cholesterin 0,11%,
2. Lecithin . 0,30%.

Durch ein kaltes Fußbad war zu jeder Zeit bei diesem Patienten ein typischer Anfall auslösbar resp. waren Amboceptoren im D.L.-Versuch nachweisbar. Es gelang auch nicht, durch Cholesterin(Merck)-zusatz zum Serum einen negativen Ausfall des D.L.-Versuches zu erzielen, sondern die Hämolyse wurde, entgegen der Feststellung von **Pribam**, in diesem Falle nicht durch Cholesterin gehemmt.

Das Verhältnis der Kälteamboceptoren zu Lecithin wurde nur von Rosin[62]) gestreift. Er bemerkte in seinen Ausführungen, daß mit einem Serum, welches mit Wahrscheinlichkeit Kälteamboceptoren enthielt, die jedoch im D.L.-Versuch nicht nachweisbar waren, auch dann keine

*) Ausgeführt im Laboratorium Dr. J. Feigl.



Hämolyse zu erzielen war, wenn Lecithin zugesetzt wurde, wie es, entsprechend seiner Rolle als Aktivator, bei der Kobragifthämolyse der Fall hätte sein können.

Ich konnte sowohl im ersten als auch im zweiten der mitgeteilten Fälle nachweisen, daß regelmäßig das Umgekehrte von dem, was Rosin vermutete, eintrat: Wenn nämlich Lecitihin ex ovo (Merck) zu einem Serum zugesetzt wurde, die Kältehämolyse ausblieb, während sie in mehrfachen Kontrollen ohne Lecithin in starkem Grade auftrat (älteres, drei- und fünfjähriges Lecithin war schon aus dem Grunde hierbei nicht verwendbar, weil es selbst hämolysierte).

In gleicher Weise wie das Lecithin hemmten auch Luesleber und cholesterinierter Herzextrakt völlig die Hämolyse im D.L.-Versuch. Die Erythrocyten zeigten sich wie im Befunde von Pringsheim nicht sensibilisiert. Die oben geäußerste Vermutung traf auch hier zu, die später aus anderen Versuchen zu beweisen sein wird, daß nämlich der Kälteamboceptor statt an die Lipoide der Erythrocyten, an die jeweils zugesetzten Substanzen gebunden worden war. Es hat sich also ergeben, daß die Bindung der Autohämolysine der p. H. an Cholesterin, Lecithin, Luesleberextrakt und Cholesterin-Herzextrakt möglich ist und es läßt sich schon daraus mit Wahrscheinlichkeit folgern, daß die Kälteamboceptoren allein ohne Beteiligung normaler Syphilisreagine befähigt sind, eine Komplementablenkung hervorzurufen, d. h. eine positive WaR. zu bewirken.

Als hämolysehemmend ist das Calciumchlorid mehrfach angewandt. Neilson und Terry gaben in einem Fall von p. H. Calciumchlorid per os, angeblich mit gutem Erfolg. Bei mehreren Nachprüfungen konnte der günstige Einfluß des Calciums (es scheint dabei auf die Ionenwirkung des Calciums anzukommen und kann deshalb auch in der Form anderer Salze, z. B. Afenil, verwendet werden), so auch in dem ersten der oben mitgeteilten 3 Fälle nicht bestätigt werden. Zum D.L.-Versuch zugesetzt, hemmt das Calciumchlorid die Kältehämolyse; indessen ist dieser Vorgang durchaus nicht spezifisch, sondern vielmehr bei einer großen Reihe von Hämolysen zu beobachten, z. B. der Isolyse und spezifischer (Immuno) Hämolyse. Wie der Vorgang im einzelnen vor sich geht, bedarf noch der Klärung. Hoeber[100]) meint, daß durch das Calciumion wie auch durch andere zweiwertige Metallionen eine Quellung der Plasmalipoide eintritt, so daß auf mehr physikalischem Wege eine Auflösung der Erythrocyten verhindert wird; möglicherweise spielen aber doch lockere chemische Bindungen dabei eine Rolle. Die Anwesenheit des Calciums hindert nicht die Bindung des Amboceptors an die Erythrocyten. An einem hämolytischen System (Hammelblutkörperchen, Kaninchenimmunserum und Meerschweinchenkomplement) läßt sich zeigen, daß die Bindung des Amboceptors an die Erythrocyten auch bei



Calciumgegenwart zustande kommt, daß aber trotz vorhandenen Komplements die Hämolyse ausbleibt. Nach Lifman und Cohn[153]) hindert das Calciumchlorid die Bindung beider Komplementbestandteile (während das Cholesterin nur das Komplement-Globulin ablenkt). Bei dem Calcium handelt es sich also nicht um eine kausale Verhinderung der Hämolyse, wie etwa bei Cholesterin oder Lecitihin. Ich versuchte, experimentell den Nachweis zu erbringen, daß die Kälteamboceptoren des p. H.-Serums sich bei der WaR. genau wie normale Syphilisreagine verhalten und, wie daraus zu schließen ist, daß durch die WaR. kein Aufschluß über die luetische Ätiologie zu erlangen ist, solange die Kälteamboceptoren selbst nicht bewiesenermaßen als Folge einer syphilitischen Infektion anzusehen sind. Dabei bemerkte ich, wie für diesen, so auch für alle folgende Versuche, daß ich denselben keineswegs eine absolute Beweiskraft zuerkennen kann, weil sie dafür zu selten und bei zu wenig Fällen von p. H. angestellt wurden; da ich jedoch bei der geringen Häufigkeit der p. H. (im Krankenhaus Barmbeck gelangten in 6 Jahren 4 Fälle zur Beobachtung) nicht hoffen kann, selbst die erforderlichen Nachprüfungen in absehbarer Zeit ausführen zu können, so halte ich sie doch für interessant genug, sie hier wiederzugeben. Darin bestärkten mich die Tatsachen, daß sich die bisherigen Ergebnisse mühelos mit den vorliegenden in Einklang bringen lassen. Zuerst führte ich den Versuch von Moro und Noda bis zur Konsequenz durch. Ich benutzte verschiedene Verdünnungen des Serums, und zwar jeweils 3 Röhrchen zu je 3 ccm Flüssigkeitsmenge, erstens zur WaR. und zweitens zur D.L.-Reaktion resp. Hymannschen Versuch (HV.), während ich das dritte Röhrchen unter Berücksichtigung der Konzentration mit Erythrocyten eine Stunde in Eiswasser abkühlte, die Aufschwemmung zentrifugierte und die abpipettierte verdünnte Serummenge wiederum zur WaR. benutzte; dabei zeigte sich das Folgende:

	D.L.R.	H.R.	WaR.	WaR. des mit Erythrocyten abgekühlt. Serums
1. 25 proz. Serum . .	+++	+++	+++	+++
2. 12,5 proz. Serum .	++	+++	+++	+++
3. 6,25 proz. Serum .	++	+++	+++	+++
4. 3,12 proz. Serum .	+	++	+++	+++
5. 1,56 proz. Serum .	0	++	+++	++
6. 0,78 proz. Serum .	0	+	++	++
7. 0,39 proz. Serum .	0	0	++	+
8. 0,18 proz. Serum .	0	0	++	+
9. 0,09 proz. Serum .	0	0	+	0
10. 0,045 proz. Serum .	0	0	+	0
11. 0,022 proz. Serum .	0	0	0	0

Die Kälteamboceptoren waren also noch in starker Verdünnung durch den D.L.-Versuch nachweisbar. Die Kohlensäure zeigte sich im Hymannschen Versuch wie bei anderen Hämolysevorgängen als hämo-



lyseverstärkend, oder, wenn man sich der mehrfach geäußersten Ansicht anschließen will, daß normale Kälteamboceptoren mit den Kohlensäurehämolysinen nicht identisch sind: Die letzteren riefen bei noch viermal so starker Verdünnung des Serums wie die ersteren Hämolyse hervor. Die WaR. war bis zur Konzentration von 0,18% sowohl bei unverändertem Serum als bei solchem, das eine Stunde lang mit Erythrocyten in Eiswasser abgekühlt worden war, positiv. Noch größere Verdünnungen ergaben folgende Einzelresultate bei Auswertung des Serums, wie sie bei Liquor nach Hauptmann üblich ist.

	WaR.-Serum	0,09 mit Erythrocyten abgekühlt
Serum 0,09%	1,0 +	1,0 0
	0,7 +	0,7 0
	0,5 +	0,5 0
	0,3 0	0,3 0
	0,1 0	0,1 0
Serum 00,45%	1,0 +	1,0 0
	0,7 0	0,7 0
	0,5 0	0,5 0
	0,3 0	0,3 0
	0,1 0	0,1 0
Serum 00,22%	1,0—0,1 0	1,0—0,1 0

Die Nachprüfung dieser Ergebnisse zeigte genau dieselben Resultate, obgleich geringe Schwankungen nicht hätten verwunderlich sein können, da das zuletzt untersuchte Serum 8 Tage später als das erste vom Patienten entnommen wurde.

Es gelang also durch Entfernung der Kälteamboceptoren (und zwar ausschließlich dieser, denn normale Syphilisreagine werden durch die Abkühlung mit Erythrocyten nicht aus dem Serum entfernt, wie mehrfache Kontrollen ergaben), diese vorher positive WaR. negativ werden zu lassen. Die einfachste Erklärung dieser Tatsache ist, daß eben die Kälteamboceptoren es waren, die den positiven Ausfall hervorgerufen hatten.

Ist also durch diesen Versuch der Beweis erbracht, daß durch das Fehlen der p. H.-Autohämolysine die WaR. negativ wird, so läßt sich auch andererseits zeigen, daß das Vorhandensein derselben einen positiven Ausfall bewirkt.

In einem weiteren Versuche wurden zu diesem Zwecke 5 ccm des p. H.-Serums mit 1 ccm 100 proz. Erythrocytenaufschwemmung in NaCl eine Stunde in Eiswasser (1—3° C) abgekühlt. Die auf diese Art sensibilisierten Erythrocyten wurden mit 3° warmer Kochsalzlösung mehrfach ausgewaschen, so daß nach Möglichkeit alle Spuren des Serums entfernt waren, und danach mit 3 ccm NaCl physiologisch 2 Stunden bei 37° gehalten. Nach den bestehenden Kenntnissen mußte



jetzt eine Dissoziation des Amboceptors und der Erythrocyten stattgefunden haben, letztere also amboceptorfrei und die Kochsalzlösung amboceptorhaltig geworden sein. Durch Zentrifugieren wurden beide voneinander getrennt und die Kochsalzlösung zu weiteren Versuchen verwendet. Es ist dabei zu bemerken, daß diese regelmäßig ganz schwach rötlich wurde, daß also eine geringe Anzahl von Erythrocyten hämolysiert worden waren; ob infolge verminderter Resistenz bei Temparaturschwankungen oder durch spurenweise Bindung von Komplement schon in der Kälte, konnte zugunsten der letzteren Auffassung durch Verwendung inaktivierten Serums entschieden werden.

Die Prüfung der Kochsalzlösung im D.L.-Versuch fiel positiv aus, zeigte also das Vorhandensein von Kälteamboceptoren. Auch fiel der Hymannsche Versuch positiv aus. Durch mehrfache Kontrollen mit normalem Syphilitikerblut, das positive WaR. zeigte, ergab sich mit Regelmäßigkeit, daß die syphilitischen Reagine durch die oben beschriebene Prozedur nicht in die Kochsalzlösung überführt werden konnten; trotzdem ergab die Untersuchung der kälteamboceptorhaltigen Kochsalzlösung eine stark positive WaR. Der Zusatz derselben zu normalem Serum und normalem Liquor bewirkte gleichfalls die Komplementablenkung bei der WaR. in beiden Fällen. Durch diesen Versuch ist also der Beweis erbracht, daß die Kältehämolysine allein imstande sind, eine positive WaR. hervorzurufen. Die Annahme normaler Syphilisreagine neben ihnen ist nicht zwingend. Es ist immerhin möglich und besonders bei den Fällen von p. H. zu bedenken, bei denen klinische Erscheinungen vorliegen, die für Syphilis beweisend sind, daß beide Amboceptoren vorhanden sein können. Die Frage dürfte von Fall zu Fall zu untersuchen sein, ist aber bisher niemals eindeutig bewiesen, da der Versuch Moros und Nodas nicht als einwandfrei gelten kann. Ein ganz anderes Problem wäre jedoch außerdem zu lösen: Ob nämlich die Kälteamboceptoren selbst syphilitischen Ursprungs sind, also etwa als Syphilisreagine aufzufassen sind, deren Bindungsfähigkeit insofern erweitert ist, als sie auch abgekühlten Erythrocyten gegenüber in Erscheinung treten kann, die im übrigen jedoch völlig normal sind. Für einen Teil der klinischen Fälle von p. H. ist dieser Gedanke nicht ganz von der Hand zu weisen; insbesondere könnten diejenigen Fälle von Lues dafür als Stütze herangezogen werden, die als latente p. H. beschrieben worden sind. Hier scheinen tatsächlich die Luesreagine imstande zu sein, sich auch an Erythrocyten in der Kälte zu binden, ohne daß es indessen in vivo dazu kommt, dank irgendwelcher besonderer Nebenumstände, auf die auch für die p. H. mehrfach hingewiesen ist (ob erschöpfend, ist jedoch fraglich), oder, falls auch die Erythrocyten-Amboceptorvereinigung in vivo erfolgt, so doch die Hämoglobinämie ausbleibt. In anderen Fällen



wiederum handelt es sich mit größerer Wahrscheinlichkeit um das Auftreten des Amboceptors ohne Abhängigkeit von Lues (die WaR. kann nach den obigen Versuchen nicht für diese herangezogen werden); noch beweiskräftiger für diesen Typus sind diejenigen Fälle, die negative WaR. ergeben, und zweifellos gehören hierher auch eine Zahl von Krankheitsbildern, die als zeitlich engbegrenzte Hämoglobinurien beschrieben sind, so eng begrenzt, daß weder die experimentelle Auslösung der hämoglobinurischen Anfälle noch der Amboceptornachweis in vitro gelang, wie z. B. in Fall III. Eine große Reihe von Hämoglobinuriefällen sind endlich völlig unbekannt in ihrer Genese, wie z. B. die Marschhämoglobinurie. Auch diese Erkrankung mit Amboceptorhämolysen in Verbindung setzen zu wollen, mag vielleicht gewagt erscheinen; immerhin ist es möglich, auch diese als „akute" Hämoglobinurie aufzufassen, da andere Erklärungen bisher nicht gegeben worden sind und das trennende Moment der luetischen Grundlage an dieser Stelle fallen gelassen werden muß. Einige Fälle von p. H., die nicht nur auf Kältereiz, sondern außerdem auch auf Anstrengungen, seelische Erregungen und andere Ursachen hin ihre typischen Anfälle bekamen, mögen hier vermittelnd als Bindeglieder angeführt werden. Es würde sich demnach eine Einteilung der durch Autolysine hervorgerufenen Hämoglobinurien ergeben:

- a) akute kurzdauerndes Auftreten von Hämolysinen im Blute:
  1. essentielle Hämoglobinurie durch Abkühlung,
  2. essentielle Hämoglobinurie durch andere physikalische Einflüsse,
  3. essentielle Hämoglobinurie durch Anstrengung, Erregung usw.,
- b) chronische dauerndes Vorhandensein von Hämolysinen im Blute:
  1. essentielle Hämoglobinurie ohne Lues,
  2. symptomatische Hämoglobinurie bei Lues durch Wa.-Reagine,
  3. latente Hämoglobinurie bei Lues durch besondere Kältehämolysine ohne oder neben vorhandenen Wa.-Reaginen.

Es ist also möglich, auf die beschriebene Art die Kälteamboceptoren aus dem Serum völlig zu isolieren; außer Erythrocyten eignen sich auch kleine Leberstückchen zur Übertragung in Kochsalzlösung; es ist dafür eine Abkühlung wie bei den Erythrocyten keineswegs notwendig, sondern die Bindung und nachherige Dissoziation erfolgten in gleicher Weise in der Wärme; das Auswaschen lediglich wurde in der Kälte vorgenommen, um hierbei einen Verlust von Amboceptoren an die Waschflüssigkeit nach Möglichkeit zu verhindern. Die mit Leberstückchen gewonnene Amboceptorkochsalzlösung erwies sich der ersten gleichwertig, jedoch blieb die anfangs festgestellte spurenweise Hämolyse naturgemäß aus. Ein wie das p. H.-Serum behandeltes Syphilitikerserum (WaR. positiv) zeigte sich bei dieser Versuchsanordnung den Leberstückchen gegenüber völlig



indifferent. Theoretisch würden auch alle anderen amboceptorbindenden Stoffe zur Isolierung derselben geeignet sein, wenn ihre Corpuscularität ein Auszentrifugieren gestattet würde (also kein Lecithin), wohl aber lipoidhaltige Organteile und in geeigneten Fällen Cholesterinkrystalle. Diese isolierten Amboceptoren bieten voraussichtlich ein sehr geeignetes Material, um ihre Eigenschaften ohne störende Nebensubstanzen des Serums näher kennen zu lernen. Da mir eine zu geringe Materialmenge zu weiteren Versuchen zur Verfügung stand, mußte ich davon Abstand nehmen, die Amboceptoren physikalisch und chemisch näher zu charakterisieren. Der letzte Patient verließ kurz nach Abschluß der bisherigen Untersuchungen die Anstalt, nachdem eine weitgehende Besserung seines Krankheitszustandes festzustellen war. Nach 3 Cholesterininjektionen (10% in 5 ccm Ol. oliv.) gelang es, durch kalte Abreibung eines Armes nicht, einen experimentellen Anfall auszulösen; nach acht Injektionen hatte auch ein kaltes Bad keinen anderen Erfolg als geringen Temperaturanstieg (bis 37,6 axillar) und einiges Unbehagen, keinen Schüttelfrost und keine Hämoglobinämie resp. -urie. Der Kranke war also, soweit sich übersehen läßt, symptomatisch geheilt. Die Cholesterininjektionen sollen den Winter hindurch ambulant einmal wöchentlich fortgesetzt werden. Die Gefahr einer artifiziellen Atheromatose verdient berücksichtigt zu werden, kann jedoch bei mäßiger Dosierung des Cholesterins nicht beträchtlich sein.

An den isolierten Kälteamboceptoren werden sich mit größerer Sicherheit und Unabhängigkeit von anderen Einflüssen diejenigen Veränderungen feststellen lassen, die durch chemisch-physikalische Prozeduren bei denselben hervorgerufen werden, z. B. durch Wärme, Kälte, schwache Säuren, CO_2 usw. Auch dabei wird sich vermutlich bestätigen, daß der Amboceptor durchaus nicht in dem Grade von der Kälte angegriffen wird, wie die Erythrocyten, analog der größeren Empfindlichkeit des bei der WaR. gebräuchlichen Antigens, gegenüber der größeren Stabilität der Antikörper resp. der Luesreagine [vgl. Stepp[154]), der unter den lebenswichtigen Lipoiden thermolabile Körper nachwies].

Wir haben also gesehen, daß ein lipoidophiler Amboceptor harmlos im Blute kreist, solange nicht durch ein Kältetrauma geeignete Bedingungen für seine Bindung an die Erythrocyten geschaffen werden. Dieser Zwischenkörper ist mehrfach als „Kälteamboceptor" bezeichnet worden, und ich habe den Ausdruck beibehalten, da für das Zustandekommen des wesentlichsten Folgezustandes, des klinisch am meisten in die Augen springenden Symptoms, die Kälte fast immer erforderlich ist, und in den meisten Fällen, wo auch andere Ursachen als die Kälte zur Auslösung eines hämoglobinurinorischen Anfalles geeignet waren, sein Vorhandensein nicht bewiesen ist, obgleich immerhin die Möglichkeit besteht, daß er zur Zeit des Anfalles im Blute anwesend war und



durch den Anfall selbst demselben entzogen worden ist. Es geht indessen aus den obigen Untersuchungen klar hervor, daß dieser Amboceptor zur Bindung an Lipoide auch in der Wärme durchaus befähigt ist. Der Ausdruck „Kälteamboceptor" ist also unklar und irreführend, da nicht anzunehmen ist, daß dieser Zwischenkörper durch die Kälte derart verändert wird, um zur Bindung an die Lipoide der Erythrocyten fähig zu sein, sondern die umgekehrte Anschauung ist weitaus einleuchtender: die zur Bindung der Amboceptoren geeigneten Lipoide sind normalerweise in der Plasmahülle der Erythrocyten nicht vorhanden; erst durch die Abkühlung derselben werden die vorhandenen Lipoide derart umgewandelt, daß sie als Receptoren für die Amboceptoren wirken können. (Es wäre sehr interessant, den folgenden Versuch anzustellen: Die durch Wasserzusatz hämolysierten Erythrocyten werden so lange ausgewaschen, bis ein serumfreies Sediment von Stromata vorhanden ist. Dieses wird mit NaCl physiologisch aufgeschwemmt und in Eiswasser abgekühlt. Ist diese Aufschwemmung lipoidveränderter Erythrocyten imstande, in der Kälte oder auch in der Wärme als Antigen bei der WaR. zu wirken?)

Von diesem Gesichtspunkte aus ist die häufig festgestellte Tatsache besonders interessant: Gegenüber den Amboceptoren des p. H.-Serums verhalten sich alle Erythrocyten (des Menschen) gleich. Abweichende Angaben sind nie gemacht worden. „Leider" mußte ich selbst bei dem 2. Patienten die Erfahrung machen, daß eine Bindung des Amboceptors nur an die eigenen Erythrocyten, nicht aber an diejenigen von 7 anderen Patienten zu erzielen war (das Serum enthielt gleichfalls keine Isolysine entgegen ihrem Vorhandensein in der Mehrzahl der Fälle). Die immunologische Gleichwertigkeit der Erythrocyten hat also hier eine Ausnahme erfahren, die die Regel bestätigt. Ganz allgemein läßt sich sagen: Die menschlichen Erythrocyten haben in der Kälte Receptoren für den p. H.-Amboceptor, die ihnen in der Wärme fehlen. Es ist natürlich gleichgültig, ob man diese bequeme Ehrlichsche Ausdrucksweise wählt oder sie durch colloidchemische Anschauungen substituiert: Bei gewissen Lipoiden der Erythrocyten treten in der Kälte Zustandänderungen physikalisch-chemischer (kolloidaler) Art auf, oder Zerfallsprodukte mit gesteigerter chemischer Affinität für einen der p. H. eigenem Serumkörper, die bei Globulinanwesenheit (Komplement) zum Eintritt der Hämolyse erforderlich sind. Vom kolloidchemischen Standpunkt verliert aber das Receptorensystem der Erythrocyten viel von seiner Spezifität[138]). Gruber und Landsteiner nehmen an, daß „die Spezifität der Serumreaktionen der Ausdruck einer qualitativ abgestuften Affinität ist, die bei bestimmten Kombinationen einen maximalen Wert erreicht". Was also für den Fall des p. H.-Amboceptors zutrifft, gilt möglicherweise auch für andere Toxin-

bindungsvorgänge. Es wurde zuerst von Fr. V. Müller[15]) darauf hingewiesen, daß die Pathologie des p. H. wertvolle Aufschlüsse über das Kälteproblem zu geben berufen sein könnte. Über dieses Problem sind bisher so viele auseinandergehende Ansichten geäußert worden, daß schon daraus hervorgeht, daß keine einzige vollauf befriedigt. Bei Sticker[135]) kommt dieser Wirrwarr zur Erörterung mit dem Ergebnis, daß eine vorläufige Abstandnahme von Begriffsbestimmungen der Erkältungskrankheiten als das Richtigste empfohlen wird. Ohne mich zu weit in diese Spekulationen zu verlieren, bemerke ich folgende Gesichtspunkte: Die Abhängigkeit der Erkältungskrankheiten von der Abkühlung ist unverkennbar, obgleich man sich bei + 30° wohl erkälten kann, während man — 30° ohne ungünstigen Einfluß übersteht. Zwischen Infektions- und Erkältungskrankheiten besteht ein weitgehender Parallelismus[136]), ja eine große Zahl von Erkältungskrankheiten sind als Infektionskrankheiten bewiesenermaßen anzusehen. Das zeitliche Gebundensein der Infektionskrankheiten an die Periode der Erkältungskatarrhe erstreckt sich nur auf diejenigen Infektionen, bei denen die Atemwege in weiterem Sinne in Betracht kommen (Schade). Man hat das Kältetrauma einerseits als Resistenzverminderung des Körpers gegen bakterielle Einflüsse angesehen (eine Anschauung, die allgemeine Gültigkeit erlangt hat), andererseits als virulenzsteigernd für die pathogenen Keime (Kisskalt 1900), eine Meinung, die sich jedoch nicht hat aufrecht erhalten lassen. Es ist jedoch niemals eindeutig angegeben worden, in welcher Weise die Immunitätsabnahme des Körpers durch die Abkühlung zustandekommt. Schade gibt zwar einen Einblick in die kolloidchemischen Vorgänge bei der Erfrierung, aber eine Untersuchung der vermutlich kolloidchemischen immunologischen Prozesse bei Erkältungskrankheiten ist bisher nirgends mitgeteilt worden. Es ist deswegen aussichtsreich, auch diese Seite einmal näher zu beleuchten. Durch die oben beschriebenen Versuche ist zum erstenmal der Beweis erbracht, daß ein immunologischer Prozeß so weitgehend von der Abkühlung abhängig ist, daß man behaupten kann, alle menschlichen Erythrocyten erleiden durch die Kälte derartige Veränderungen, daß die in Frage kommenden Lipoide dem Amboceptor des p. H. gegenüber zu Receptoren werden. Sollte nicht auch anderen Toxinen gegenüber dasselbe Verhalten experimentell festzustellen sein, da ja die Lipoide der Angriffspunkt fast aller bekannten Toxine sind? Auffällig ist, daß so zahlreiche Infektionserreger erst dann zur Wirkung gelangen, wenn eine Abkühlung den Körper dazu vorbereitet. Auffällig auch die Tatsache, daß die meisten dieser Infektionserreger harmlos auf den Schleimhäuten und besonders denjenigen der Atemwege schmarotzen, bis sie bei Gelegenheit einer Erkältung plötzlich pathogen werden. Zwischen Erkältungskrankheiten des Menschen und experimentellen



Tierinfektionen bei gleichzeitiger Abkühlung besteht ein eigenartiger Gegensatz (Chodounsky, zitiert nach Sticker), insofern es bei Tieren nicht gelang, durch Abkühlung die Infektion zur Erkältungskrankheit werden zu lassen. Von diesem Gesichtspunkte aus ist es von besonderer Bedeutung, daß es bisher nicht gelungen ist [[102]) und eigene Beobachtungen], die Erythrocyten verschiedener Tiere, z. B. von Kaninchen und Hammel, durch Abkühlung zur Amboceptorbindung der p. H. vorzubereiten, während sich alle menschlichen Erythrocyten gleich verhalten; ein weiterer Beweis dafür, daß nicht der Amboceptor selbst durch die Kälte, die zur Bindung erforderlichen Veränderungen erleidet. Das bei der p. H. konstatierte Verhalten hat wahrscheinlich eine weitgehende Ähnlichkeit mit anderen Toxinwirkungen und spielt bei der Genese mindestens aller derjenigen Erkältungskrankheiten, für deren Zustandekommen eine Infektion erforderlich ist, vielleicht eine ausschlaggebende Rolle.

Es ist ja bekannt, daß die Lipoide der Angriffspunkt vieler Toxine in der Zelle sind[155]) [156]), und daß es (ein dem vorher mitgeteilten ganz analoger Vorgang) möglich ist, durch wässerige Organextrakte die Toxinwirkung, besonders die hämolytische Wirkung alkohollöslicher Bakteriensubstrate aufzuheben.

Zusammenfassung:

1. Anamnestische und klinische Merkmale für Lues sind in 30% der Fälle von p. H. zu erheben, während die WaR. in 95% der angestellten Untersuchungen positiv ist.

2. Nach dem Verhalten der Kältehämolysine in vitro gegenüber Lipoiden: Leberstückchen, Leberextrakt (normal und syphilitisch), cholesteriniertem Herzextrakt, Lecithin und Cholesterin ist es wahrscheinlich, daß dieselben bei der WaR. auch ohne Anwesenheit normaler Syphilisreagine einen positiven Ausfall hervorrufen

3. Diese Vermutung ließ sich in den vorliegenden Versuchen experimentell beweisen durch konsequente Durchführung des Moro-Nodaschen Versuches, d. h. durch Entfernung der Kälteamboceptoren aus dem vorher WaR. positivem Serum, läßt sich ein negativer Ausfall erzeugen.

4. Durch Bindung der Kälteamboceptoren an corpusculäre Lipoide und nachherige Dissoziation bei 37° in NaCl 0,85% lassen sich die Kälteamboceptoren isolieren.

5. Diese isolierten Kälteamboceptoren geben positive WaR. und bei Zusatz zu normalem Serum oder Liquor gleichfalls positive WaR.

6. Die Bindung des Kälteamboceptors an Lipoide ist auch in der Wärme möglich.

7. Die Bindung des Kälteamboceptors an Erythrocyten findet wahrscheinlich deswegen in der Kälte, und nicht in der Wärme statt,



weil nur in der Kälte die zur Bindung erforderlichen Erythrocyten lipoide in geeigneter kolloidaler Beschaffenheit vorhanden sind.

8. Es läßt sich also für die p. H. zeigen, daß die Kälte durch Schaffung geeigneter Receptoren auf die Erythrocyten wirkt, ein Vorgang, bei dem sich alle menschlichen Erythrocyten gleich verhalten, während gewisse tierische Erythrocyten diesem Einfluß nicht unterliegen.

9. Dieser Kälteeinfluß auf die Erythrocyten spielt möglicherweise bei den Erkältungskrankheiten eine wesentliche Rolle und zeigt (wenigstens in einer Hinsicht), in welcher Weise die Immunitätsverminderung des Körpers durch Kälte vor sich geht. Eine Reihe von bisher undeutbaren Phänomenen der Erkältungskrankheiten kann durch diesen Vorgang erklärt werden.

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit erschien das Referat über eine Veröffentlichung von Jedlicka, (Zentralbl. f. inn. Med. 1921, Nr. 5, S. 84), die mir im Original leider nicht zur Verfügung steht (Casopis lekaruv ceskych 1920, Nr. 9—11). Es handelt sich um einen 28jährigen Mann „mit nichtbehandelter Lues", der an p. H. leidet. Nach einem Anfall enthielt das Serum kein Komplement, und dieses trat erst nach längerer Zeit wieder auf, jedenfalls später als der Amboceptor. Die vor dem Anfall positive WaR. war am Ende desselben negativ, wurde jedoch mit der Regeneration des Amboceptors wieder positiv.

Für diesen, nach den obigen Darlegungen sehr leicht erklärlichen Vorgang gibt Jedlicka, anscheinend verleitet durch die Moro-Nodaschen Veröffentlichungen, die folgende umständliche Erläuterung:

Durch die Hämolyse beim Anfall werden Lipoide frei, die mit den Endotoxinen der Treponema pallidum eine Bindung eingehen und in das Blutplasma übertreten. Diese bilden das Antigen für die Bildung des Komplements. Das Luesreagin vermittelt die Bindung des Antigens an das Komplement, dadurch wird das letztere erschöpft, und eine weitere Hämolyse in zweckmäßiger Weise verhindert.

Ich halte diese Erklärung für rein theoretisch und unnötig gezwungen. Viel einfacher ist nach den obigen Darlegungen die folgende: Der Stillstand der Hämolyse kommt durch Erschöpfung des Komplements oder des Amboceptors zustande, oder falls beide noch in genügender Menge vorhanden sind, durch das Aufhören des zur Amboceptorbindung erforderlichen Kälte- (resp. gleichwertigen anderen) Einflusses. Die WaR. wird mit der Erschöpfung des Amboceptors negativ, und mit der Regeneration desselben wieder positiv. Vermutlich wird bei einer genaueren Nachprüfung dieser Verhältnisse festzustellen sein, daß die WaR. schon kurze Zeit vor dem D.L.-Versuch, entsprechend ihrer größeren Empfindlichkeit, positiv wird.

Ich betrachte also die experimentelle Untersuchung Jedlickas als ausgezeichnete Stütze der von mir dargelegten Anschauungen und finde darin eine Bestätigung in vivo meiner Versuche in vitro, eine



Feststellung, auf die um so mehr Gewicht zu legen ist, als die wünschenswerte Übereinstimmung beider bei vielen Untersuchungen nicht immer zu erzielen ist.

Ferner möchte ich darauf hinweisen, daß, nachdem ich im September 1920 die vorliegende Arbeit abgeschlossen hatte, im Dezmber 1920 Wassermann seinen Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft hielt (s. auch Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9 und Nr. 14) über die Isolierung der Wassermannschen Substanz und des Wassermannschen Aggregats. Bei der p. H. ist mir also die Isolierung der Wassermannschen Substanz schon vor Wassermann gelungen. Allerdings liegen die Verhältnisse bei dieser Krankheit außerordentlich günstig. Erst nachträglich fiel mir auf, in welcher ganz erstaunlichen Verdünnung des Serums bei p. H. die WaR. noch positiv sein kann; ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß diese Tatsache die Regel bildet, daß also bei p. H. die WaReagine in besonders erheblicher Konzentration vorhanden sind, und daß umgekehrt Luiker, deren Serum in stärkster Verdünnung noch positive WaR. zeigt, auch eine positive Meyer-Emmerichsche resp. Hymannsche Reaktion aufweisen werden. Es wäre interessant, wenn diese Versuche bei den von Donath und Landsteiner a. a. O. veröffentlichten Fällen von Paralyse angestellt worden wären. Solche Untersuchungen habe ich deshalb vor einiger Zeit begonnen.

Literatur.

Kasuistik der paroxysmalen Hämoglobinurie.

[1]) Siehe auch Stempel, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1902, H. 5 u. 7.

Außerdem: [2]) Mohr, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 331. — [3]) Lorant, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**, 148. 1918. — [4]) Strisower, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3, S. 160. — [5]) Neilson und Terry, Arch. of internal. med. **1**. 1910.; Fol. Haematologica 1910. — [6]) Ransom, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, S. 194. — [7]) Gerber, Wien. klin. Wochenschr. 1916, S. 1234. — [8]) Krokiewicz, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 14, S. 487. — [9]) Czernecki, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 42. — [10]) Moro, Noda und Benjamin, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 545. — [11]) Moro und Noda, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 231. — [12]) Hahn, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 231. — [13]) Rössle, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 231. — [14]) Pfaundler, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 231. — [15]) Müller, Fr. V., Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 231. — [16]) Hochsinger, W., Med. Presse 1905, Nr. 26. — [17]) Grafe und Müller, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908, **59**, H. 2 u. 3, S. 97. — [18]) Prikryl, Sbornik lekarsky 1913, S. 169. — [19]) Gali, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, 372. 1914. — [20]) Donath, Landsteiner, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **45**, H. 3, S. 205. 1907. — [21]) Matsuo, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 335. 1912. — [22]) Jamada, Mitt. d. med. Gesellsch. zu Tokio **23**, H. 23. 1909. — [23]) Choroschilo, Zeitschr. f. klin. Med. **64**, 430. 1907. — [24]) Glässner und Pick, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **9**, S. 581. 1911. — [25]) Donath und Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 36, S. 1590.



— [26]) Mattirolo und Tedeschi, Rif. med. 1903; ref. in Wien. med. Wochenschr. 1904. — [27]) Kretz, Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 18, S. 528. — [28]) Burckhardt, Jahrb. f. Kinderheilk., Orig. **57**; ref. in Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 38, S. 1068. — [29]) Luzzatti und Sorgente, Arch. f. Kinderheilk. **32**. — [30]) Winkel, Dtsch. med. Wochenschr. 1879, Nr. 24 u. 25. — [31]) Kretz und Landsteiner, Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 18, S. 545. — [32]) Friedjung, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 6, S. 218. — [33]) Hochsinger, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 6, S. 218. — [34]) Meyer und Emmerich, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 41, S. 2153. — [35]) Meyer und Emmerich, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 287. — [36]) Meyer-Betz, F., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 150. — [37]) Michaelis, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, S. 51. — [38]) Kwassowoj, Dtsch. med. Wochenschr. ,Wratsch 1900, Nr. 22, S. 692. — [39]) Tauber, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, S. 304, Vereinsbeil. — [40]) Ehrlich, Charité-Annalen **85** u. **10**, 142. — [41]) Chvostek, Semaine méd. **89**, 407. — [42]) Meyer-Betz, F., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. — [43]) Camus, Inaug.-Diss. Paris 1904. — [44]) Widal und Rostaine, Compt. rend. de la soc. de biol. 1905, H. 7—8. — [45]) Rosenbach, Sitzungsber. des Naturf.-Vers. Baden-Baden 1879. — [46]) Rosenbach, Dtsch. med. Wochenschr. 1879, S. 613. — [47]) Cassirer, Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. Berlin 1912. — [48]) Boas, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **32**, 355. 1883. — [49]) Lichtheim, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **13**. 1883. — [50]) Murri, Dell Emogloginuria da Freddo. Bologna 1880. — [51]) Forest und Finlayson, Virchow-Hirsch Jahresber. 1879, S. 206. — [52]) Forest und Finlayson, Virchow-Hirsch, Jahresber. 1880. — [53]) Mackenzie, Virchow-Hirsch, Jahresber. 1880. — [54]) Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie **2**, 295. — [55]) Heubner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **23**, 289. 1879. — [56]) Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig, S. 705. — [57]) Hoover und Stone, Arch. of. internal. med. **1**, Nr. 6, S. 577. 1910. — [58]) Lindbom, Zeitschr. f. klin. Med. **97**, 147. 1913. — [59]) Fejes und Kentzler, Zeitschr. f. klin. Med. 1910, S. 194. — [60]) Lucet, Presse méd. 1910, S. 417. — [61]) Scheidemantel, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 48, S. 2500. — [62]) Rosin, Verhandl. d. 27. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1910, S. 454. — [63]) Kumagai, und Inoue, Dtsch. med. Wochenschr. 1912. — [64]) Cooke, Americ. journ. of the med. sciences **144**, 203. 1912; ref. in Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **6**, 681. — [65]) Barrat und York, zit. bei Cooke. — [66]) Kyes und Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 24. — [67]) Hymans, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 85, S. 1609. — [68]) Hymans, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 27, S. 1250. — [69]) Flensburg, Nord. med. arkiv 1891. — [70]) Gräfe, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 44. — [71]) Francioni, Riv. di clin. pediatr. 1909, Nr. 7, Folhaemalogica **9**. 1910. — [72]) Brückner, Jahrb. f. Kinderheilk. **73**, 131. 1911. — [73]) Pringsheim, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 32, S. 1757. — [74]) Rosenbach, Zeitschr. f. klin. Med. 1888, S. 394. — [75]) Eason, Edinburgh med. journ. 1906, S. 46. — [76]) Kämmerer und Meyer, Fol. Haematologica **7**, 91. 1909. — [77]) Potpeschnigg, Wien. med. Wochenschr. 1907. — [78]) Klemperer, Charité-Annalen **20**, 20. 1895. — [79]) Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. **3**, 383. 1881. — [80]) Lehnert, Zeitschr. f. klin. Med. **3**, 385. 1881. — [81]) Rothmann, Zeitschr. f. klin. Med. **3**, 385. 1881. — [82]) Kobler und Obermeyer, Zeitschr. f. klin. Med. **13**, 163. 1888. — [83]) Miller, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 41, S. 1921. — [84]) Homberger, Zeitschr. f. klin. Med. **53**, 159. 1904. — [85]) Langstein, Med. Klin. 1905, Nr. 45, S. 1140. — [86]) Pringsheim, J., Med. Klin. 1913, H. 1, S. 254. — [87]) Browning, Journ. of pathol. a. bacteriol. **17**, 117. 1912. — [88]) Watsen, ref. in Zeitschr. f. Immunol. **6**, 826. — [89]) Friedemann, Zentralbl. f. inn. Med. 1907, S. 595. — [90]) Betti, Morgagni p. I (Archivio) 1912, S. 202; ref. in Zeitschr. f. Immunitätsw. **6**, 586. 1913. — [91]) Pribam, Wien. klin.



Wochenschr. 1914, Nr. 14, S. 403. — [92]) Pribam, Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 1401. — [93]) Pel, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 26, S. 816. — [94]) Gendre, La Méd. mod. Nr. 3; ref. in Wien. klin. Wochenschr. 1901, S. 267. — [95]) Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 46. — [96]) Meyer, E., Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 231. — [97]) Nolf, Fol. haematologica Z. O. **10**, S. 253. — [98]) Lutz, Dermatol. Zeitschr. **28**, 136. 1919. — [99]) Bürger, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10**, H. 2, S. 191. 1912. — [100]) Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 531. — [101]) Moss, Fol. ser. **7**, H. 12. 1912; ref. in Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **5**, 18. — [102]) Kiralyfi, Magyar Orvosi Archiv 1910, H. 3; ref. in Fol. ser. **5**, H. 3. — [103]) Küster, Hyg. Rundschau **20**, Nr. 8 u. 9. 1910. — [104]) Takihara, Mitt. d. med. Gesellsch. zu Tokio **24**, H. 22. 1910; ref. in Zeitschr. f. Immunitätsforsch. S. 1008. — [105]) Emrys, Roberts, Brit. med. journ. 1915; ref. in Fol. haematologica **19**, H. 2. — [106]) Giroux, Léon, Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang 1918; ref. in Fol. haematologica **19**, H. 2. 1918. — [107]) Eason, Gal. Soc. 1904. — [108]) Eason, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1906/1907. — [109]) Brinitzer, 9. Kongr. der dtsch. derm. Ges. 1907. — [110]) Courtois-Suffert, ref. in Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **32**, 467. 1895. — [111]) Schuhmacher, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **17**, 112. 1885. — [112]) Reber, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1915, Nr. 36. — [113]) Liokumowicz, Zeitschr. f. Urol. **7**, 579. — [114]) Fejés, Orvosi hetilap 1911, Nr. 24. — [115]) v. Torday, Pester med. chirurg. Presse 1913, Nr. 22 u. 23. — [116]) Pringsheim, Med. Klin. 1913, Nr. 7, S. 257. — [117]) Squire, Brit. med. journ. 1913. — [118]) Renzi, de, Gazz. d. osp. e d. clin. 1908, Nr. 87; ref. in Fol. haematologica Z. O. **9**, 224. — [119]) Chiaruttini, Il Tomasi 1907, H. 4. — [120]) Donath, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **52**, 1. 1904. — [121]) Leichtenstern, Prag. med. Wochenschr. 1898, Nr. 12. — [122]) Bristowe und Copeman, Lancet **2**. 1898. — [123]) Mackenzie, Lancet **2**. 1883. — [124]) Haig, Transact. of the med. soc. London 1892. — [125]) Henry, Americ. journ. of the med. sciences 1894. — [126]) Rohrer, Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. f. Krankh. d. Luftwege **39**, H. 2. — [127]) Trumpp, Berl. klin. Wochenschr. 1897, S. 438. — [128]) Trumpp, Münch. med. Wochenschr. 1879. — [129]) Murri, Virchow-Hirsch **2**, 212. 1880. — [130]) Otto, Berl. klin. Wochenschr. 1882, S. 591. — [131]) Kwassowoi, Arch. f. Kinderheilk. **32**, 387. — [132]) Ssokolow, Arch. f. Kinderheilk. **32**, 388. — [134]) Herzfeldt und Klinger, Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitäts-Forsch. u. exp. Therapie **4**, 282. 1920. — [135]) Sticker, Erkältungskrankheiten und Kälteschäden, Mon. 1915. — [136]) Schade, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1021. — [137]) Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1229. [138]) Schnabel, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1920, H. 11, S. 15. — [139]) Lichtheim, Verh. d. 2. Kongr. f. inn. Med. 1883, S. 225. — [140]) Kyes, Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 38 u. 39. — [141]) Morgenroth und Reicher, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38. — [142]) Fukuhara, Arch. f. Hyg. **71**, 389. — [143]) Hammerschlag, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 34, S. 267, Vereinsbeilage. — [144]) Neuberg und Reicher, Münch. med. Wochenschr. 1907. — [145]) Pascucci, Hofmeisters Beiträge **6**, 552. 1905. — [146]) Meyer, K., Hofmeisters Beiträge **11**. 1908. — [147]) Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904. — [148]) Meyer, H., Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 21, S. 607. — [150]) Meyerstein, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, H. 1 u. 2. — [149]) Pascucci, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1905. — [151]) Grimm, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 4, S. 175. — [152]) Kurz, Notizen aus der Tropenpraxis 1910, Nr. 23. — [153]) Liefmann und Cohn, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. **6**, 562. — [154]) Stepp, Schmidts Jahrb. f. die inl. und ausl. Med. Bd. 319, H. 1, S. 30. 1914. — [155]) Sattler, Fol. haem. Archiv **9**, 216. — [156]) Lannsteiner und Leiner, Zentralbl. f. Bakteriol. **38**. 1905.



(Aus der Med. Klinik der Universität Leipzig [Direktor: Geh. Rat. Prof. Dr. A. v. Strümpell].)

Zur Pathogenese der Kohlenoxydvergiftung.

Von

Dr. Hans Günther.

Die bilaterale Symmetrie der Organismen, welche in der nach der Längsachse des Körpers orientierten Bewegungsfähigkeit begründet ist, gibt auch einer den ganzen Organismus betreffenden, also allgemeinen Infektion und Intoxikation ein besonderes Gepräge, welches sich in der symmetrischen Lokalisation gewisser pathologischer Phänomene äußert.

Wenn die Harmonie im Ablauf der verschiedenen chemischen Phasen des Lebensprozesses durch die über das physiologische Maß steigende Verminderung oder Vermehrung einer Substanz oder das Eindringen fremder Stoffe gestört wird, so kann diese Zustandsänderung an sich oder durch das Hinzutreten anderer ätiologischer Momente die pathologischen Symptome einer Krankheit oder „Vergiftung" zur Folge haben. Das oberflächliche Denken begnügt sich oft mit der Annahme eines ätiologischen Momentes, wenn ein Zusammenhang mit der Krankheitsgenese überhaupt einigermaßen plausibel erscheint. Die Berücksichtigung des Konditionalismus und der Pluralität der ätiologischen Faktoren ist dem medizinischen Denken im allgemeinen noch recht fremd. Und doch sind hinreichend Beispiele dafür bekannt, daß gewisse Krankheiten erst durch das Zusammentreffen mehrerer bestimmter ätiologischer Faktoren entstehen.

Wenn z. B. ein Individuum mit der konstitutionellen Anomalie der vermehrten endogenen Bildung von Hämatoporphyrin behaftet ist, so tritt die Krankheitserscheinung der kongenitalen Hämatoporphyrie (Günther), welche zu hochgradigen Verstümmelungen besonders der unbedeckten Akra führen kann, erst auf, wenn außerdem 2. eine Anhäufung des Hämatoporphyrins in sensibilisationsfähiger Form in der Haut (übrigens mit symmetrischer Lokalisation) erfolgt und 3. die so photosensibilisierten Gewebe der Belichtung ausgesetzt werden.

Der Infektions- oder Intoxikationsfaktor muß bei nicht am Applikationsort lokalisierter, sondern generalisierter Wirkung ohne das Hinzukommen anderer wesentlicher Faktoren, also bei „monogeneti-



scher“ Affektion, immer symmetrisch lokalisierte Krankheitssymptome entsprechend der Affinität des betreffenden Faktors für bestimmte Organsysteme bedingen; die Bevorzugung oder Ausschaltung eines gleichwertigen, symmetrischen Organes erfordert immer das Einwirken eines oder mehrerer anderer Faktoren. Diese allgemeine, physiologisch-pathologisch begründete Tatsache habe ich bereits 1913 in folgenden Grundsätzen zum Ausdruck gebracht:

„Die symmetrische Anlage der Organsysteme bedingt bei Noxen, welche den Gesamtorganismus betreffen, die symmetrische Lokalisation der Krankheitserscheinungen. Diese tritt besonders oft bei den in der Zweizahl vorhandenen Organen hervor und erscheint als selbstverständlich, da die betreffenden entsprechenden Organe gewöhnlich genau denselben Verhältnissen unterworfen sind . . . Wenn die Anomalien nur Teile eines Organsystems betreffen, so können Ungleichmäßigkeiten der Leistungsforderungen, Verschiedenheit der physikalischen (mechanischen usw.) Insulte und andere bekannte oder unbekannte Einflüsse das nicht symmetrische Auftreten irgendwelcher Affektionen begünstigen. Hier wirkt oft die Annahme eines Locus minoris resistentiae erklärend . . . Hier macht sich auch ein Unterschied zwischen akuten und chronischen Affektionen insofern bemerkbar, als die chronischen Affektionen mehr zur symmetrischen Ausbildung neigen; dies mag damit zusammenhängen, daß die oben angegebenen Einflüsse bei langsam entstehenden und langdauernden Krankheitsprozessen sich bezüglich der Lokalisation mehr ausgleichen.“

Liegt eine Affinität der Noxe für das Nervensystem vor, so ist bei den monogenetischen Formen die symmetrische Lokalisation meist deutlich ausgeprägt.

Den Polyneuritiden ist überhaupt meist eine ausgesprochene Symmetrie eigen. Unter den toxischen Formen ist die Symmetrie besonders bei der Alkoholpolyneuritis und Arsenpolyneuritis ausgeprägt. Bei der Bleiintoxikation spielt dagegen noch das ätiologische Moment der funktionellen Beanspruchung der Extremität eine entscheidende Rolle, so daß die häufigste und typische Bleilähmung im Radialisgebiet infolge des asymmetrischen, durch Spezialisierung erworbenen Gebrauches der Hände meist rechtsseitig oder rechts stärker, bei Linkshändern dagegen linksseitig auftritt. Eine besondere Disposition betont neuerdings Oppenheim („neuropathische Diathese“).

Auch bei der Kohlenoxydvergiftung finden sich monogenetische symmetrische Symptome, wie doppelseitige Nephritis und symmetrische Erweichungsherde in den großen Ganglien, besonders den Linsenkernen. Poelchen weist speziell auf die auffallend häufige symmetrische Lokalisation der Encephalomalacie in den Linsenkernen und der inneren Kapsel hin. Auch unter den Fällen der Leipziger Medizinischen Klinik

befand sich einer mit frischen symmetrischen Erweichungsherden der großen Ganglien, sowie ein anderer mit symmetrischer Kalkablagerung in den Linsenkernen, welche nicht auf die akute letale CO-Vergiftung, sondern auf eine vor vier Jahren schon einmal erlebte Leuchtgasvergiftung zurückzuführen waren.

Ein besonderes Interesse verdienen aber die asymmetrischen, polygenetischen Symptome der CO-Schädigung. Die Kohlenoxydpolyneuritis ist in der Regel einseitig lokalisiert.

Um über die Häufigkeit und Lokalisation dieser Polyneuritiden Aufschluß zu gewinnen, habe ich das Material der Leipziger Klinik aus den letzten 30 Jahren durchgesehen (bis 1919).

In der Medizinischen Klinik wurden in dieser Zeit 215 Fälle, meist Leuchtgasvergiftungen, behandelt, darunter eine große Zahl sehr leichter Fälle (65% ♀). Die Mortalität betrug 8%. Als Todesursache war meist Lungenödem oder Pneumonie vermerkt. Zweimal wurde agonale hyperpyretische Temperatur beobachtet.

Als Hautsymptome wurden erwähnt: je einmal Erythem, Urtikaria, Blasenbildung an Zehen; Ödeme waren nicht notiert.

Muskelaffektionen, speziell Myositis wurden nicht mit Sicherheit diagnostiziert; nur einmal wurde starke Rötung und Schwellung des rechten Daumenballens, einmal starke Gliederschmerzen, angegeben. Myositis wurde auch bei der Sektion nach den vorliegenden Unterlagen bis 1919 nicht festgestellt. Die Beschreibung eines erst kürzlich beobachteten Falles mit Polymyositis haemorrhagica erfolgt weiter unten. Von Nervensymptomen wurden angegeben: Anisokorie, Ischurie, klonische Krämpfe. Die Liquoruntersuchung ergab in zwei Fällen vermehrten Eiweißgehalt. Stärkere Schädigungen des peripheren Nervensystems waren selten. Mehrere Fälle mit genauem Nervenstatus zeigten normalen Befund. Einmal fand sich Parästhesie und Analgesie des rechten Fußes. In zwei Fällen wurde rechtsseitige Hemiparese mit Aphasie festgestellt (der 1. Fall war mit Mammacarcinom, der 2. mit alter Lues und positiver Wassermannreaktion kompliziert). Der 2. Fall (54jähr. ♂) hatte außer der Parese des rechten Armes und Beines eine rechtsseitige Facialisparese, Abweichen der Zunge nach rechts, Ungleichheit der Patellarreflexe (r. > l.), Erythemflecke an rechtem Unterarm und rechter Brust; die Hemiparese war nach acht Tagen völlig zurückgegangen. Ein 3. Fall hatte linksseitige Hemiplegie und doppelseitigen Babinski. Einmal fand sich retrograde Amnesie. Pathologisch-anatomisch ergab sich außer den oben bereits erwähnten symmetrischen Erweichungsherden einmal Hirnödem.

Ein durch die Kombination mit Polymyositis haemorrhagica und die Ausscheidung eigenartiger Farbstoffe im Urin besonders interessanter Fall soll ausführlicher beschrieben werden.

G. B., 49jähr. ♂, Geschäftsführer, wird am 18. II. 1919 abends 10 Uhr wegen Leuchtgasvergiftung in die Klinik aufgenommen. Der Kranke ist bei der Aufnahme noch somnolent, gibt aber mit etwas undeutlicher Sprache über die Ursache seiner Erkrankung Auskunft. Am 17. II. kam er spät abends nach Hause und ließ wohl beim Zubettgehen das Gas brennen. Die Gasleitung wurde damals nach 10 Uhr abends gesperrt und morgens 5 Uhr wieder geöffnet, so daß der Beginn der Leuchtgasintoxikation vom 18. II. früh 5 Uhr an geschätzt werden muß. Im Laufe des Tages sei er von Wirtsleuten gefunden worden. Der Arzt wurde erst abends gerufen, weil sich heftige Körperschmerzen in der linken Seite eingestellt hatten. Suicidversuch hat sicher nicht vorgelegen. Der Kranke gibt ferner richtig an, daß er vor 20 Jahren wegen Ruhr in der hiesigen Klinik gelegen und 1917 in Mazedonien nochmals Ruhr gehabt hat.

Spätere Erhebungen bei der Hauswirtin haben folgendes ergeben: B. habe am 17. II. nachmittags in der Wohnung zu zweien eine Flasche guten Jamaica-Rum getrunken und dann vermutlich noch auswärts viel getrunken, sei erst gegen $^1/_2$12 Uhr nach Hause gekommen, habe jedenfalls den Gashahn aufgezogen. Früh gegen 5 Uhr habe sie ein Geräusch wie einen Fall gehört, $^1/_4$7 Uhr Gasgeruch bemerkt und daher den Haupthahn abgestellt. $^1/_2$11 Uhr habe sie durch das Türfenster oben geschaut und B. auf dem harten Fußboden auf der linken Seite liegend gesehen; der Kopf befand sich unter dem Bett. Er schnarchte tief und war ihrer Meinung nach betrunken; der Gaswirkung legte sie keine besondere Bedeutung bei. Nachmittag 4 Uhr habe er noch in derselben Stellung gelegen. Abends 7 Uhr wurde B. endlich aus dem Gasraum befreit. Er klagte kurze Zeit darauf über Schmerzen im linken Arm.

Leuchtgas ist also mindestens eine Stunde lang ausgeströmt: B. hat in der Leuchtgasatmosphäre 14 Stunden lang gelegen.

Befund: Großer, kräftig und breit gebauter Mann. Abmagerungssymptome, schlaffe Bauchdecken. Körpergewicht 71,9 kg. Gesicht etwas cyanotisch und aufgedunsen. Der ganze Körper, besonders die Beine sehr kühl. An beiden Knien einige hellrote Flecken und Suggilationen. Die Atmung ist gleichmäßig, tief, 28 in der Minute. Geringes Emphysem. Herz überlagert, Herztöne kaum hörbar, Radialispuls nicht fühlbar, Carotispuls 68. Pupillen mittelweit, gleich, reagieren auf Licht. Unruhige Augenbewegungen. Patellarreflex +, Plantarreflex +, Bauchdecken- und Cremasterreflex fehlen.

Der linke Unterarm ist stark geschwollen (pralle Schwellung, kein Ödem), auf Druck sehr empfindlich. Umfang in der Mitte 28, rechts 26 cm. Das Blut ist ziemlich dunkel, venös. Spektroskopisch findet sich nur eine dem Oxyhämoglobin entsprechende Absorption (525—555/565—589, erster Streifen bei D stärker). Starke Somnolenz, undeutliche Artikulation der Sprache.

Nach Sauerstoffinhalation wird Pat. etwas klarer, schluckt Tee. Erhält intravenös Strophanthin, sowie subcutan Coffein.

Am 19. II. morgens stärkere Schwellung und Parese des linken Armes. Es besteht eine Hyperalgesie des ganzen linken Beines und starke Schwellung des linken Unterschenkels (prall, nicht ödematös), besonders an der linken äußeren oberen Hälfte; an der Innenseite fibrilläre Zuckungen, an der Außenseite ein handtellergroßer, hellroter Fleck. Umfang 15 cm unter Patella rechts 35,5, links 37 cm. Parästhesie der linken Planta, links fehlt Plantarreflex. Patellarreflexe beiderseits gleich, Cremasterreflex (+), Bauchdeckenreflex —. Parese des linken Armes und rechten Beines; fast völlige Lähmung des linken Beines. Das Sprechen ist noch erschwert; dumpfes Gefühl im Kopf. Belegte Zunge. Oligurie, kein Eiweiß kein Zucker.

20. II. ziemlich unverändert. Facialisinnervation normal.

Ophthalmoskopisch etwas erweiterte Venen. Urin amphoter (Oligurie, 1010; Farbe bräunlichgelb, brauner Niederschlag), Eiweiß —, Zucker —, kein vermehrtes Urobilin, kein Indican, kein Bilirubin; Guajacprobe negativ, Hämatoporphyrin nach Saillet nicht extrahierbar.

21. II. grobe Kraft und Sensibilität der rechtsseitigen Extremitäten normal. Am linken Arm starke Schwellung, Parästhesien, Hyperästhesien, sekundäre Beugecontractur der Finger. Parese des linken Beines, Paralyse des Fußes (Spitzfußstellung). Am linken Fuße Parästhesie und Hyperästhesie, am linken Unterschenkel Parästhesie und Hyperalgesie, am linken Oberschenkel Hyperalgesie bis Analgesie. Oligurie, Albuminurie (5 promill.). Kein gefärbter Niederschlag.

22. II. Eiweiß 5 promill. Kopfschmerzen.

23. II. Fieber 38°. Albuminurie geringer.

24. II. fieberfrei. Zunahme der Diurese (Diuretin). Eiweiß $^1/_4$ promill. Linksseitige Extremitäten noch stark geschwollen.

		r.	l.
Maße:	Unterschenkel Mitte	36 cm	39 cm
	Oberschenkel (17 cm über Patella)	48 „	53 „
	Unterarm	24 „	30 „
	Oberarm	28 „	31 „

Die Schwellung ist jetzt mehr ödematös. Besonders starkes Ödem in der Gegend des linken Handgelenkes.

Parese des linken Beines, Peronäuslähmung links. Die Reactio pilomotorica ist an linksseitigen Extremitäten viel schwächer.

Leber vergrößert, ragt drei Querfinger unter Rippenbogen hervor. Blutbild: 85% Neutrophile, 4% kleine, 7% große Lymphocyten, 4% Übergangszellen. Keine punktierten Erythrocyten.

25. II. Ödem der linken Extremitäten nimmt noch zu. Heftige Schmerzen, besonders am linken gelähmten Fuß. Atmung tief, Puls regelmäßig, kräftig. Nachts plötzlicher Exitus.

Bei der Sektion ergab sich ebenfalls, daß das Ödem im wesentlichen auf die linke Körperhälfte beschränkt war, außerdem eine linksseitig lokalisierte Polymyositis haemorrhagica, welche am stärksten an den Außenseiten der Extremitäten (besonders Unterarm und Unterschenkel) ausgeprägt war, also an Stellen, welche bei linksseitiger Lagerung der Druckwirkung besonders ausgesetzt waren. Die Muskelveränderungen waren auch an der linken Rumpfhälfte, besonders an den Brustmuskeln, und am Herzmuskel nachweisbar. Außerdem fanden sich urämische Symptome. Der Sektionsbericht des pathologischen Institutes lautet: Polymyositis acuta haemorrh. musc. antibrach. et crur. sin. Oedema ibidem. subcut. Myocarditis ac. interstit. Dilatat lev. ventric. sin cordis. Haemorrhagiae subendotheliales. Pericarditis fibinoserosa recens (uraemica). Catarrh. bronch et oedema pulm. Nephrit. ac. recens. Degenerat. dissem. hepat. Hyperplasia lienis. Gastroenter. acut. (uraem.) Leptomeningitis chron. et oedem. piae matris (Intoxicatio per Co.).[1])

Gegenstand besonderer Untersuchung war der Urin vom 20. II. mit dem braunen Niederschlag. Hämoglobinderivate waren nicht nachweisbar (Spektroskopie, negative Guajacprobe, Hp. nicht extrahierbar). Auch die Proben auf Melanine fielen negativ aus (Ferrichloridprobe

[1]) Genauerer Sektionsbefund in Scharmanns Dissertation. Die Nerven wurden nicht histologisch untersucht. Der linke N. peronaeus zeigte makroskopisch keine Veränderungen.



ergab weder Schwarz- noch Rotfärbung, Legalsche Probe nur eine wohl auf p-Kresol zu beziehende Reaktion). Günthersche Probe (cf. Spaeth, Hdb. Unters. d. Harns 1912, S. 604) ergab Bleichung, weder Bilirubin noch Urobilin. Die „F. F.-Probe" (Ferrichlorid 1%, Ferricyankali 1% āā) ergab auch nach Kochen des Harns starke Blaufärbung, war also nicht auf H_2O_2 zu beziehen.

Der dunkelbraune Niederschlag war in KOH mit gelber Farbe löslich, unlöslich in HNO_3 und salzsaurem Alkohol. Guajacprobe —, F. F.-Probe —, nach Günther Entfärbung. Spektroskopisch inaktiv.

Nach Neutralisation mit Salzsäure ließ sich mit Äther ein roter Farbstoff in geringen Mengen extrahieren, der spektroskopisch folgendes Verhalten zeigte: in 1 cm dicker Schicht schwache Absorptionsstreifen 535—555 (630—650), gleichmäßige Absorption in Blau von 520 ab; in 3,5 cm dicker Schicht intensives, breites Band im Rot (660 bis 625), das schwache Band im Grün geht gleichmäßig in den Schatten in Blau (von 565 ab) über. Die Art dieses roten Farbstoffes ließ sich nicht feststellen. Er ist zu unterscheiden vom Urorosein, welches in Äther nicht löslich ist, und vom Uroerythrin, das ebenfalls zwei Absorptionsstreifen zeigt, deren Maxima aber bei 535 und 495 liegen. Der spektroskopische Befund erinnert an einen durch Brombehandlung des Haematoporphyrins entstehenden Körper (V. Arnold), der bei violetter Farbe ein intensives Band 650—636 gibt.

Hiernach ergibt sich, daß Polyneuritis bei CO-Vergiftung nicht sehr oft vorkommt, man kann höchstens eine Häufigkeit von 1% annehmen. Auch im Felde habe ich bei zahlreichen CO-Vergiftungen keine ausgesprochene Polyneuritis gesehen. Wenn eine Lähmung im akuten Stadium auftritt, so handelt es sich wahrscheinlich um cerebrale Hämorrhagie infolge der starken Blutdrucksteigerung im Convulsionsstadium, bildet sie sich dagegen nach Ablauf des akuten Stadiums in den auf die Vergiftung folgenden Tagen aus, so liegt die Wahrscheinlichkeit einer peripheren Schädigung näher, obwohl auch dann noch Gefäßrupturen und Erweichungsherde infolge nutritiver Schädigung der Gefäßwände auftreten können. Während man sonst für die Differentialdiagnose anführen kann, daß die apoplektiformen Insulte meist einseitig, die Polyneuritis meist doppelseitig auftritt, ist eine derartige Unterscheidung bei der Kohlenoxydvergiftung nicht möglich, da hier die Polyneuritis in der Regel einseitig auftritt. So beschreiben einseitige Affektionen u. a. Rendu, Bregmann und Gruzewski, Lereboullet und Allard, teils mit cerebralen Störungen (Aphasie); oft nur eines Armes (Klebs, Litten) oder Beines (Hoffmann). Das Ischiadicusgebiet wird nach Remak meist einseitig befallen. Zahlreiche Beobachtungen weisen darauf hin, daß beim Zustandekommen der Polyneuritis die mechanische Druckwirkung entsprechend

der Lagerung während der Intoxikation eine Rolle spielt. Schwerin ging so weit, fast sämtliche periphere CO-Lähmungen als Drucklähmungen aufzufassen.

Rendu beschrieb Facialis-, Radialis- und Peronäusschädigung derselben wohl gedrückten Seite, Bregmann und Gruzewsky Schwellung des rechten gedrückten Armes mit Medianus- und Ulnarisneuritis, sowie partielle Anästhesie am rechten Oberschenkel, Lereboullet und Allard Lähmung des Plexus brachialis und Ischiadicus, besonders Peronäus derselben Seite. Symmetrische Lokalisation und progressiven Verlauf zeigte nur ein nicht einwandfreier Fall von Leudet, der wohl durch Alkoholpolyneuritis kompliziert war. Übrigens begünstigt das Einwirken zweier Noxen, wie z. B. CO + Alkohol in dem oben näher beschriebenen Falle das Entstehen einer Polyneuritis. Multiple Neuritis wird nach v. Strümpell besonders häufig unter Umständen beobachtet, wo gleichzeitig mehrere pathologische Momente, wie Alkoholismus und Tuberkulose, nachweisbar sind; er erinnert dabei an das Auftreten alkoholischer Polyneuritis nach Pneumonie, des Delirium tremens bei akuten Krankheiten.

Auch die Bedeutung eines Locus minoris resistentiae ist, wie bereits oben erwähnt, wohl zu beachten, besonders die Minderwertigkeit einer Körperhälfte. Störungen im symmetrischen Ablauf der ersten und der nächstfolgenden embryonalen Teilungen können morphologische oder funktionelle Ungleichheiten der beiden Körperhälften (z. B. halbseitigen Riesenwuchs, Hemiachondroplasie, totale Unterentwickelung einer Körperhälfte [Geist]), aber auch äußerlich nicht wahrnehmbare Ungleichwertigkeiten zur Folge haben. Für hereditäre Minderwertigkeit einer Körperhälfte bildet folgende Beobachtung Benedikts ein schönes Beispiel. Ein Diphtheriekranker mit kongenitalem Naevus am rechten Arm und rechter Brust bekommt eine postdiphtherische Spätlähmung des rechten Armes, ein Bruder hatte infolge von Rachischisis rechtsseitigen Klumpfuß, die Mutter hatte den gleichen Naevus, Mißbildung der rechten Ohrmuschel, rechtsseitige Gehstörung und rechtsseitige periphere Facialislähmung, die Großmutter Funktionsstörung des rechten N. facialis.

Partielle Minderwertigkeit geringen Grades kommt zweifellos öfters vor und spielt bei der Krankheitslokalisation eine Rolle.

Pathologisch-anatomisch finden sich an den Nerven primäre von den Gefäßen ausgehende, circumscripte perineuritische und sekundäre neuritische Prozesse, sowie perineuritische hämorrhagische Infiltrationen (Leudet, Alberti, v. Rokitansky).

Ödembildung der Haut wurde außer anderen Hautsymptomen (Erythem, Blasen usw.) öfters beobachtet (Hoffmann, Lebert, Klebs, Litten, Lereboullet). Diese kommen ja auch gerade in Begleitung von Neuritiden vor. Man unterscheidet geradezu eine hydropische Form der Neuritis (Goldflam, Dejerine u. a.) bei einzelnen toxischen Neuritiden, endemischer Polyneuritis, Beri-Beri. v. Strümpell suchte die Ödembildung bei Polyneuritis evtl. auf toxische Schädi-

gung der Gefäßwände zu beziehen. Starkes Hautödem als Begleitsymptom von Polymyositis wird weiter unten erläutert.

Auch Nierenschädigung, und zwar bilaterale, jedenfalls toxigenetische Glomerulonephritis wurde beobachtet, in meinem Falle mit starkem Nierenödem. Es sei daran erinnert, daß auch bei der idiopathischen, symmetrischen Polyneuritis die Kombination mit Ödem im Neuritisgebiet und akuter Nephritis vorkommt (Eichhorst, v. Leyden).

Muskelschädigungen durch CO sind relativ selten beschrieben worden, doch scheint die Möglichkeit oft nicht in Erwägung gezogen worden zu sein. Vielleicht kommt eine CO-Polymyositis nicht viel seltener als eine CO-Polyneuritis vor, beide können auch nebeneinander bestehen. Im allgemeinen sollen nach Senator, Siemerling, Hoffmann Polymyositis und Polyneuritis bei gleicher Ätiologie koordiniert auftreten können; dies wurde speziell bei Alkoholvergiftung von Siemerling hervorgehoben. Bereits 1865 wurden von Klebs die Symptome einer Myositis bei CO-Vergiftung beschrieben: Schwellung des ganzen rechten Armes mit derber Infiltration, ausgedehnten Lähmungserscheinungen und Anästhesie, Veränderungen des interstitiellen Muskelgewebes (außerdem Neuritis der Armnerven, Erweichungsherd im rechten Linsenkern, parenchymatöse Nephritis). Alberti beschrieb erhebliche Muskelveränderungen. Auch in Littens Falle mit starker Schwellung des rechten Armes, „tiefer sulziger Infiltration“ der Weichteile, totaler Paralyse und Anästhesie des ganzen Armes, Hautödem, pemphigusartigen Blasen am Handrücken sind Muskelveränderungen anzunehmen, und zwar in der Form der Polymyositis haemorrhagica, da sich Diffusionserscheinungen des Blutfarbstoffes durch besondere Hautfärbung zu erkennen gaben (Haut blaurot, an Oberarm und Schultergegend intensiv citronengelb).

Bei den idiopathischen Formen bringt der Name „Dermatomyositis“ die Beteiligung der Haut durch Ödembildung, Erythem, Urtikaria usw. zum Ausdruck (außerdem Parästhesien, Milztumor, Nephritis), die Bezeichnung „Neuromyositis“ die Beteiligung der Nerven (die Hautsensibilität ist bei reiner Polymyositis nach v. Strümpell völlig normal); die Polymyositis haemorrhagica unterscheidet sich von diesen Formen durch die intramuskulären Hämorrhagien und die Beteiligung der Herzmuskulatur. Die letztere Form beginnt fieberlos oder mit geringem Fieber unter Schmerzen an umschriebener Stelle, meist Wade oder Oberschenkel, mit Muskelgeschwulst und Ödem, die betroffenen Extremitäten können Parästhesie, Hypästhesie, Hypalgesie und Hyperhidrosis aufweisen. Häufig sind Herzerscheinungen, Tachykardie, akute Myokarditis, letale Herzinsuffizienz (Lorenz beobachtete plötzlichen Herzschlag). Pathologisch-anatomisch finden sich im akuten

Stadium Hämorrhagien zwischen den Muskelfasern, hellrot bis hellgelb gefärbtes, streifiges, serös durchtränktes, geschwelltes Muskelgewebe, teilweise Muskeldegeneration (wachsartig); das Unterhautzellgewebe ist mit gelblich-seröser Flüssigkeit durchtränkt; die Milz ist vergrößert[1]).

Zu dieser Form der Polymyositis gehören auch die Muskelveränderungen des hier ausführlich beschriebenen Falles von CO-Vergiftung, dessen plötzlicher Exitus auch auf Myokarditis und Herzinsuffizienz zu beziehen ist. Der pathologische Effekt wurde durch die gleichzeitig bestehende Alkoholintoxikation verstärkt. Hier war nach sieben Tagen noch keine Imbibition der Haut mit Hämoglobinderivaten eingetreten; die Ödembildung scheint die Diffusion zu hemmen.

Für die Genese dieser Muskelschädigung bei der Kohlenoxydvergiftung kommt zunächst die Verminderung des Oxyhämoglobins und der Sauerstoffversorgung des Muskels in Frage. Wenn sich auch der Muskel während der Einwirkung des Giftes meist in Ruhe befindet, wird doch dieser Faktor nicht ohne Einfluß sein. Intramuskulärer Sauerstoffmangel tritt auch bei Ischämie ein, auch das klinische Bild hat gewisse Ähnlichkeiten (Schmerzen, Parästhesien, Muskelstarre, Ödembildung), doch ist der pathologisch-histologische Befund ein anderer. Eine sekundäre Schädigung kann auch durch toxische Veränderung der Blutgefäße und damit im Zusammenhang stehende Veränderung des Stoffwechsels im Muskel eintreten. Viel näher liegt aber die Frage, ob nicht das Kohlenoxyd primäre Veränderungen im Muskel hervorruft, zumal da sich in diesem eine organische Substanz befindet, welche eine besondere Affinität zum CO hat, nämlich der Muskelfarbstoff.

Die chemischen Eigenschaften des Muskelfarbstoffes zeigen weitgehende Ähnlichkeit mit denen des Oxyhämoglobins, doch finden sich Unterschiede, welche eine auch jetzt noch von verschiedenen Autoren vertretene Identifizierung mit letzterem nicht gestatten. Die wesentlichen Unterschiede sind die im Verhältnis zu den Hb-Streifen mehr nach dem roten Spektralende zu verschobene Lage der zwei Absorptionsstreifen und die Unmöglichkeit der Krystallisierung. Manche Tatsachen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, machen es wahrscheinlich, daß der Muskelfarbstoff in der Muskelzelle entsteht (vgl. Virch. Arch. 230).

Daß bei Kohlenoxydvergiftungen die Muskulatur eine auffallend hochrote Farbe zeigt, wurde u. a. schon von Kühne hervorgehoben, ebenso die Farbänderung und Änderung des spektralanalytischen Verhaltens des mit CO behandelten Muskelextraktes.

Während es sich beim kohlenoxydvergifteten Organismus nicht ohne

[1]) Der Befund haemorrhagischer Diathesen nach CO-Vergiftung wird neuerdings von Müller-Hess ausführlicher erörtert.

weiteres entscheiden läßt, ob die Farbänderung des Muskels nur auf Veränderung der Blutfärbung beruht, ergibt die CO-Behandlung des entbluteten Muskels einwandfrei, daß der Muskel selbst seine Farbe ändert. Um dies nachzuweisen, durchspülte ich das Herz eines durch Ausbluten gerade verendeten Kalbes sofort mit Ringerlösung (durch Coronararterien), bis die Lösung ungefärbt abfloß; an Muskelschnitten wurde ferner das Fehlen von Erythrocyten festgestellt. Wurde ein Stück des so präparierten Muskels zwei Stunden lang in Leuchtgas aufbewahrt, so zeigte es eine intensive Rotfärbung, welche sich von der etwas blassen Farbe des Kontrollstückes wesentlich unterschied. Außerdem ließ sich sowohl im intensiv rotgefärbten Preßsaft als beim Durchleuchten des zwischen zwei Glasplatten gepreßten Muskels die geringe Verschiebung der Absorptionsstreifen nach dem kurzwelligen Ende, ähnlich wie beim Hämoglobin, nachweisen.

Die Diffusion des CO findet am Muskelpräparat hauptsächlich vom Querschnitt aus statt, während das Perimysium dem Eindringen des Gases Widerstand bietet. Am menschlichen Psoas fand ich nach 12 Stunden langer Gaswirkung eine vom Querschnitt ausgehende Tiefenwirkung von 5 mm. Diese Art der Diffusion spielt bei der Intoxikation praktisch keine Rolle, die Wirkung des CO wird vielmehr durch Diffusion von den Blutwegen aus entfaltet. Auch die Kompression des Muskels hat auf den Grad der Diffusion keinen wesentlichen Einfluß, soweit man dies aus Versuchen an Muskelstücken des menschlichen Psoas schließen kann (das Objekt wurde [neben dem Kontrollpräparat] mit 2 kg-Gewicht beschwert im Gasraum aufbewahrt).

Die Tatsache steht somit fest, daß die CO-Vergiftung eine primäre Veränderung im Muskel durch Funktionsausschaltung des als respiratorischer Zellfarbstoff vorhandenen „Myoglobins" verursacht. Daß außerdem noch weitere chemische Veränderungen eintreten, ist sehr wahrscheinlich. So wurde an Kaninchen durch wiederholte CO- oder Leuchtgasvergiftung eine Verminderung des Phosphorfleischsäuregehaltes der Muskeln nachgewiesen (Bonanni und Modigliani). Die Milchsäurebildung soll vermehrt, deren Verbrennung herabgesetzt sein (v. Noorden). (Bekanntlich findet man bei akuten CO-Intoxikationen auch Erscheinungen, die auf eine primäre Schädigung des Nervensystems hinweisen [Kobert].)

Von histologischen Veränderungen sah v. Sölder fettige und hyaline Degeneration der an progressiver Atrophie erkrankten Skelettmuskeln und Veränderungen der Muskelgefäße. Bei experimenteller chronischer CO-Vergiftung wurden Muskeldegenerationen verschiedener Körperteile gesehen (v. Borzyskowski).

Bemerkenswert ist, daß die durch CO veränderten Farbstoffe nicht als physiologisch unbrauchbar ausgeschieden werden, daß weder Hämo-

lyse noch Ausschwemmung von Muskelfarbstoff erfolgt. Es scheint vielmehr ein langsamer Umbau, eine Regeneration zu normalen Farbstoffen am Ort der physiologischen Bildung stattzufinden.

Die Kohlenoxydschädigung des Muskels unterscheidet sich daher u. a. durch diese Tatsache wesentlich von einer Muskelerkrankung, die besonders bei Pferden als Pferdehämoglobinämie (Paralysis myoglobinaemica equi) bekannt ist und sonst aber manche Ähnlichkeiten mit der toxischen Polymyositis hat. Die ungenügend bewegten Tiere erkranken plötzlich an schmerzhafter derber Schwellung der Muskeln besonders der hinteren Extremitäten mit Lähmungen und der „schwarzen Harnwinde“. Die Muskeln werden hochgradig blaß, wie Fischfleisch, es findet eine Ausschwemmung von Muskelfarbstoff statt, welcher im Harn ausgeschieden wird („Myoglobinuria“). Blutveränderungen treten nicht ein. Auch hier findet sich das Syndrom: Polymyositis, Milztumor, Nephritis (Cadiot et Roger). In der menschlichen Pathologie ist bisher erst ein entsprechender Fall bekannt (Meyer - Betz).

Die polygenetischen Momente der primären Veränderung des Muskelfarbstoffes, der Veränderung des Blutes, der Nerven, der Muskelgefäßwände und sekundären Ernährungsstörungen genügen aber noch nicht, um die Polymyositis auszulösen. Ein wesentlicher Faktor scheint noch die Druckwirkung zu sein, für die wohl die vom Körper während der Giftwirkung eingenommene Ruhelage maßgebend ist. Dies wird sehr schön durch den von mir näher beschriebenen Fall demonstriert, bei welchem es erwiesen ist, daß er während der Leuchtgaswirkung dauernd auf der linken Seite gelegen hat; die Außenseite der Extremitäten, besonders der distalen Teile (Unterarm, Unterschenkel) sind am stärksten betroffen, in geringerem Grade die linksseitige Rumpfmuskulatur. Daß gerade die linke Seite betroffen wurde, kann „Zufall“ sein; die Bedeutung des konstitutionellen Momentes der Ruhelagerung (vgl. l. c.) ist aber nicht außer Acht zu lassen.

Ein weiterer die Muskulatur schädigender Faktor ist in der oft beträchtlichen Abkühlung des Körpers zu sehen. Tierversuche von Nassaroff ergaben, daß durch starke Abkühlung (z. B. eines Hundes auf 18,3°) Trübung der Muskelfasern verursacht wird. Quergestreifte Muskeln sind überhaupt gegen Kältewirkung „sehr empfindlich“ (Marchand).

Daß auch bei der Polymyositis die hereditäre Minderwertigkeit einer Seite von Bedeutung sein kann, läßt eine Beobachtung von Wertheim-Salomonson vermuten; die Myositis war bei Bruder und Schwester auf Schulter, Arm und Hand der linken Seite beschränkt, verlief unter teigartiger Muskelschwellung und Hautödembildung (linker Arm 3 cm dicker) und endete mit Muskelatrophien.

Die vorliegenden Betrachtungen gewähren einen Einblick in die



Mannigfaltigkeit der Faktoren, die zur Entstehung eines bestimmten Symptomenkomplexes notwendig sind. Asymmetrie der Lokalisation deutet auf das Vorhandensein polygenetischer Momente hin. Manche wichtigen konditionellen Faktoren mögen uns bei dem im allgemeinen — bis auf einen hier beschriebenen besonderen, im Harn ausgeschiedenen Farbstoff — bekannten klinischen Krankheitsbilde der Kohlenoxydvergiftung noch unbekannt sein.

Nachtrag. Seit Einsendung dieses Manuskriptes an die Redaktion im Oktober 1919 sind an der hiesigen Klinik weitere sehr zahlreiche Leuchtgasvergiftungen (meist Unglücksfälle) beobachtet worden, auf die hier nicht weiter eingegangen werden kann. Über neurologische Befunde wurde vom Kollegen Harzer berichtet. Weitere Beobachtungen von Polymyositis haemorrhag. führe ich hier kurz an.

1. H. M., 43jähr. ♂, Masseur. Leuchtgasunglücksfall. Gasausströmung etwa 5 Stunden bei einem geöffneten Fenster. Wurde mittags stöhnend am Boden in linker Seitenlage (auf linker Schulter) mit stark gerötetem Gesicht und offenen Augen gefunden. Am vorhergehenden Abend Alkoholexzeß (Malaga, Kognak, Bier).

Befund am 2. IX.: Benommenheit. Groß, kräftig gebaut, mäßige Adipositas, 76,5 kg. Rechter Arm gebeugt. Starke Vorwölbung der linken oberen Brustgegend, über faustgroße teigige Schwellung der linken Schulter über dem M. deltoid. Die überliegende Haut normal. Gesicht leicht gerötet. Hellroter Fleck in linker vorderer Achselgegend sowie an linker Ellbeuge, Schwellung an rechter Ellbeuge mit geringer Rötung, handflächenbreite Hautrötung mit Hautödem und beginnender Blasenbildung an der Außenseite des rechten Handgelenkes, geringe lokale Hautrötung am Rücken. Ferner Rötung und leichte Schwellung am rechten Knie, der Innenseite der rechten Fußsohle und Außenseite des linken Oberschenkels.

Unruhige Augenbewegungen (kein deutliches Pendeln), Pupillen reagieren, starker Trismus, kein Hypertonus der Extremitäten. Patellar- und Achillesreflex fehlen links. Cremasterreflex schwach, Bauchdeckenreflexe fehlen. Häufiges Gähnen. Kräftiger Puls. Blut: 3,8 Mill. Erythroc., 80% Hb.

Am 3. IX. Bewußtsein wiedergekehrt. Schmerzen im Gebiete der multiplen Schwellungen. Diagnose: Hämorrhagische Polymyositis.

4. IX. Klagt besonders über Schmerzen im linken Oberschenkel. Hypästhesie an radialer Seite des linken Unterarmes. Elektrische Erregbarkeit am linken Pectoralis und Triceps herabgesetzt, keine E.A.R. Urin o. B.

5. IX. An Brust und Armen im Schwellungsgebiet intensive Gelbfärbung (Suffusion), links viel stärker. Hypästhesie an linkem Unterarm gebessert.

8. IX. Im linken M. deltoid. (vorderer Rand) und im oberen lateralen Teile des linken M. pectoral. maj. derbere Resistenzen fühlbar. Kribbeln in dem früher hypästhetischen Gebiete des Unterarmes. Hypästhesie am ulnaren Rande der rechten Hand.

10. IX. Aufstand. Keine Klagen. Suffusionen gehen zurück, Schwellungen kaum noch nachweisbar. Herzfunktion normal.

14. IX. Patellar- und Achillesreflex links noch fehlend. Sonst normale Reflexe. Suffusionen bis auf minimale Gelbfärbung unter linker Mamille geschwunden. An linker Achsel Hautrötung. Am rechten ulnaren Handballen eine etwa bohnengroße gerötete Stelle mit geringer Herabsetzung der Tastempfindung. Ziemlich geheilt entlassen.



2. T. H., 19jährig, Dienstmädchen. Suicidversuch mit Leuchtgas. Morgens gegen 8h am Fußboden auf rechter Seite liegend gefunden. Bewußtlos aufgenommen. Trismus. Hypertonus der Arme. Am folgenden Tage schmerzhafte Schwellung über rechtem M. deltoid. Ich sah die Pat. nach 8 Tagen, fand teigige Schwellung der Außenseite des rechten Oberarmes mit leicht gelblicher Hautfärbung. Druckschmerz an rechter Trochantergegend ohne Schwellung. Die Erscheinungen gehen allmählich zurück. Wurde nach 3 Wochen ziemlich geheilt entlassen.

Literatur.

Alberti, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **20**, 476. 1884. — Benedikt, Hered. Degenerationen und postdiphtheritische Lähmungen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **46**, 492. 1913. — Bonanni und Modigliani, Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. **3**. 1904; ref. in Malys Jahrb. 1904, S. 241. — v. Borzyskowski, Chronische CO-Vergiftungen. Inaug.-Diss. Greifswald 1877. — Bregmann und Gruzewski, ref. in Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1897, S. 801. — Cadiot et Roger, zit. in Bouchard - Roger. Pathol. génér. **1**, 166. 1912. — Günther, H., Die Hämatoporphyrie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 89. 1911. — Derselbe, Über multiple symmetrische Erkrankungen der Sehnenscheiden usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 252. 1913. — Derselbe, Das konstitut. Moment der Ruhelagerung usw. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **5**, 114. 1919. — Derselbe, Über den Muskelfarbstoff. Virchows Archiv **230**, 146. 1921. — Hoffmann, Fr., zit. Klebs. — Klebs, Über die Wirkung des CO. Virchows Archiv **32**, 450. 1865. — Kobert, Lehrb. Intoxic. **2**, 871. 1906. — Lebert, zit. Litten. — Lereboullet und Allard, Névrit. hémipleg. Rev. neurol. **7**, 482. 1899. — Leudet, zit. Remak in Nothnagels Hdb. Bd. XI, 3, S. 625. 1900. — Litten, M., Kohlenoxydvergiftung. Dtsch. med. Wochenschr. 1889, S. 82. — Lorenz, H., Muskelerkrankungen. Nothnagels Handb. Bd. XI, 3[1], S. 124, 160. 1898. — Marchand, Therm. Krankheitsursachen in Krehl-Marchand Allg. Path. **1**, 118. 1908. — Meyer - Betz, Fall von Hämoglobinurie usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **101**, 85. 1911. — Mörner, Nord. mediz. Arch. 1897, Nr. 2. — Müller - Heß, Hämorrhagische Diathese nach CO-Vergiftung. Ärztl. Sachverst.-Ztg. 1920, S. 257. — Nassaroff, Vers. über künstliche Abkühlungen usw. Virchows Archiv **90**, 482. 1882. — v. Noorden, Hdb. Pathol. des Stoffwechsels **2**, 700 . 1907. — Oppenheim, Beiträge zur Polyneuritis. Zeitschr. f. Nervenheilk. **62**, 117. 1918. — Poelchen, Zur Ätiologie der Gehirnerweichungen. Virchows Archiv **112**. 26. 1888. — Rendu, Intox. par CO. Semaine méd. 1891, S. 242. — Scharmann, G., Über akute Polymyositis usw. Dissertation Leipzig 1920 (aus d. pathol. Inst.) u. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 336. 1921. — Schwerin, Über nervöse Nachkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1891, S. 1089. — v. Sölder, Zur Pathologie der CO-Vergiftungen. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. **22**, 287. 1902. — v. Strümpell, Neurol. Centralbl. 1898, S. 81 (Ref.). — Derselbe, Lehrbuch, 20. Aufl., Bd. II, S. 150, 429. 1918. — Wertheim - Salomonson, in Lewandowskys Handb. d. Neurol. Bd. II, S. 149. 1911.



(Aus der II. med. Klinik [Hofrat Prof. Ortner] und der I. chirurg. Klinik [Hofrat Prof. Eiselsberg] in Wien.)

Über Spirochätenbefunde im Magensaft und deren diagnostische Bedeutung für das Carcinoma ventriculi.

Von

Dr. **Alfred Luger**, Assistent der II. med. Klinik. und Dr. **Hans Neuberger**, Operat. der I. chirurg. Klinik.

Das Vorkommen von Spirochäten und fusiformen Bacillen in der Mundhöhle ist eine seit langem bekannte Tatsache; es ist einerseits ihr Verhalten unter normalen Verhältnissen genau studiert worden, anderseits auch ihre oft enorme Vermehrung bei den verschiedensten krankhaften Prozessen. Unter besonderen Umständen wie z. B. bei der Plaut-Vincentschen Angina, der Alveolapyorrhoe wurde ihnen sogar eine pathogenetische Bedeutung beigemessen (Plaut, Vincent, Miller, Kolle, Gerber u. a.).

Im Gegensatz hierzu sind die Angaben in der Literatur über das Auftreten von Spirochäten und fusiformen Bacillen im Magendarmtrakt nicht allzu reichlich und es haben dieselben auch verhältnismäßig geringe Beachtung gefunden. Dabei gehören jedoch die aus den vorliegenden Befunden der Literatur sowie aus eigenen zahlreichen z. T. noch nicht publizierten Untersuchungen hervorgeht, die Spirochäten zweifellos und wohl auch die fusiformen Bacillen zu normalen Bewohnern des Dickdarms (Latzel, Rodella).

Auch bei Tieren wurden sowohl im Stuhl als in Abstrichen der Dickdarmschleimhaut ziemlich regelmäßig Spirochäten vorgefunden, so bei Fischen und Vögeln (Dubosque und Lebailly, Luger). Unter den Säugetieren ist das Vorkommen von Spirochäten bei der Katze, dem Meerschweinchen, der Ratte, der Maus, dem Kaninchen und dem Schwein festgestellt. Sowohl beim Menschen als beim Tier scheint die Spirochätenflora auf den Dickdarm beschränkt zu sein, namentlich ist die Schleimhaut des Coecums eine sichere Fundstätte desselben. Die Zahl der Spirochäten ist bei verschiedenen Individuen verschieden. Man hat versucht, einen Zusammenhang zwischen der Art der Ernährung und dem Entwicklungsgrade der Spirochätenflora zu finden, und namentlich einen erhöhten Eiweißgehalt der Nahrung zur Erklärung einer stärkeren Vermehrung der Spirochäten heranzuziehen (Kuisl).



Über Spirochätenbefunde im Dünndarm liegen unseres Wissens keinerlei Angaben vor, sie wurden hier auch bei eigenen Untersuchungen regelmäßig vermißt.

Unter pathologischen Verhältnissen sind es insbesondere die Ulzerationsprozesse im Darm, welche für unser Thema von speziellem Interesse sind. Bei diesen Prozessen wurde nämlich wiederholt eine starke Anreicherung der Spirochäten und der fusiformen Bacillen festgestellt, ein Verhalten, das ja auch sonst bei zu Gewebsverfall führenden Vorgängen anderer Lokalisation bekannt ist.

Es sei auf die Befunde Arnheims bei der Lungengangrän, sowie auf die Beobachtungen Latzels bei tuberkulösen Geschwüren des Darmes hingewiesen. Auch durch Protozoen hervorgerufene Geschwürsprozesse im Darm wie vor allem die Amöbendysenterie scheinen häufig von zahlreichen Spirochäten begleitet zu sein (Cammermeyer und Mühlens). M. Mayer hat ein gleiches Verhalten im experimentell mit Ruhramöben infizierten Katzendarm beschrieben; hier konnte auch ein Eindringen der Spirochäten in die tiefen Gewebsschichten festgestellt werden. Bei der Amöbendysenterie ist es allerdings nicht sicher, ob gerade die Ulceration die Vorbedingung für die Vermehrung der Spirochäten schafft oder ob nicht vielmehr direkte Beziehungen der fusospirillären Symbiose zu den protozoären Parasiten bestehen. Eine Reihe von Beobachtungen (M. Mayer, Assmy, Prowazek und Werner, Luger) scheinen in diesem Sinne zu sprechen, denn es hat sich gezeigt, daß auch relativ harmlosere Protozoenerkrankungen des Darmes wie die Flagelatenenteritiden häufig durch eine reiche Spirochätenflora charakterisiert sind. Es muß aber auch noch erwähnt werden, daß akute choleriform verlaufende und chronische Dünndarmkatarrhe sowohl in den tropischen und subtropischen Gegenden, als auch bei uns bekannt sind, bei welchen die Spirochäten selbst als das ätiologische Moment für die Erkrankung herangezogen werden müssen (Le Dantec: Dysenterie spirillaire, Teisier und Richet, Reiner, Müller, Schilling, Detre, Leber und Prowatzek, Günther, Kowalski, Luger). Häufig ist auch bei Kinderenteritiden eine oft enorme Vermehrung der Spirochäten im Stuhle aufgefallen (Courmont, Lesieur, Marteaux, Mühlens und Hartmann) und es wurde auch gerade beim Kind zum erstenmal von Kuisl und Escherich auf das Vorkommen von Spirochäten im Darme überhaupt aufmerksam gemacht.

Ein analoges Verhalten wie beim Menschen wurde beim Tier beobachtet. Hier wurden meistens Enteritiden hämorrhagischen Charakters beschrieben (Lucet, Ball und Roquet).

Ebensowenig wie für den Dünndarm liegen eingehendere Untersuchungen über das Vorkommen von Spirochäten im normalen menschlichen Magen vor. Regaud erwähnt allerdings in seiner Arbeit „Über Spirochäten in den Magendrüsen des Hundes und der Katze" gelegentlich die Tatsache, „daß ihm das Vorkommen von Spirochäten im menschlichen Magensaft wohlbekannt sei", doch ist es uns nicht gelungen, auch nicht speziell in der französischen Literatur genauere diesbezügliche Angaben zu finden.

Die Frage des Vorkommens von Spirochäten in normalen Magen ist um so interessanter als Regaud in seinen Untersuchungen zeigen

konnte, daß es sich bei den von Carnot und Lelièvre bei der weißen Maus, dem Hund und der Katze beschriebenen eigentümlichen Gebilden, welche diese Autoren als Sekretionsprodukte der Drüse deuteten, tatsächlich um Spirochäten handelte.

Regaud konnte sowohl mit Silberimprägnation als auch im Dunkelfeld nachweisen, daß sich im Lumen der Fundusdrüsen des Hundes und der Katze gleichmäßig und in regelmäßigen Abständen gewundene Spirochäten finden, welche in ihrem morphologischen Verhalten an die Syphilisspirochäte erinnern. Weder auf der Schleimhautoberfläche noch in den Pylorusdrüsen waren aber Spirochäten auffindbar. Auch ein intercelluläres Vorkommen von Spirochäten im Magen konnte der Verf. nicht feststellen. Im Gegensatz zu Bizzozero, welcher wohl als erster Spirochäten im Tiermagen beschrieben hat und ein Eindringen derselben in die Zellen beobachtet haben will. Eine eingehende Studie über diesen Gegenstand verdanken wir Salomon, der ebenfalls das Vorkommen von Spirochäten im Säugetiermagen (Katze, Hund, Wanderratte) regelmäßig feststellen konnte. Auch er beobachtete ein intracelluläres Eindringen in die Drüsenzellen (ebenso wie Dubosque und Lebailly bei Fischen und Vögeln), konnte sie aber auch im Schleim des Pylorusanteils, im Fundus und auch im Magensaft nachweisen. Diese von Salomon erhobenen Befunde sind um so bemerkenswerter, als er zeigen konnte, daß sich im Speichel und im Zahnschleim dieser Tiere Spirochäten nicht nachweisen lassen, so daß den Magenspirochäten wohl eine selbständige Stellung bei den genannten Tieren zuerkannt werden muß. Kollmer und Wagner haben in letzter Zeit diese Befunde für die Magendrüsen des Hundes bestätigt. Auffallenderweise finden sich diese Spirochäten auch bei langer Zeit mit Fleisch gefütterten Tieren, trotzdem durch diese Art der Ernährung eine hohe Acidität des Magensaftes bedingt ist, ein Befund, dessen Kenntnis wir einer persönlichen Mitteilung Prof. Kollmers verdanken.

Ausführliche histologische Untersuchungen der normalen menschlichen Magenschleimhaut in dieser Richtung sind uns nicht bekannt, nur Salomon erwähnt, daß er beim Menschen ebenso wie beim Affen und einer größeren Reihe von anderen Säugern und auch Vögeln das Vorkommen von Spirochäten vermißte. Wenn auch unsere histologischen Untersuchungen in dieser Richtung noch nicht abgeschlossen sind, so möchten wir doch schon hervorheben, daß auch wir im normalen Magen des Menschen Spirochäten niemals auffinden konnten.

Ein anderes Verhalten war bei krankhaften Prozessen im Magen zu erwarten und zwar schien es uns von besonderem Interesse, durch systematische Untersuchungen klarzulegen, ob nicht vielleicht speziell bei zerfallenden Geschwürsprozessen im Magen ähnliche Beziehungen zu der Entwicklung der Spirochäten und eventuell auch der fusiformen Bacillen zum ulcerativen Krankheitsprozeß bestünden wie bei den oben erwähnten analogen Erkrankungen im Darm.

Besondere Aufmerksamkeit verdient schon mit Rücksicht auf die klinische Häufigkeit unter den ulcerativen Prozessen das zerfallende Carcinom, um so mehr, als eine ganze Reihe von Beobachtungen zeigt, daß das Carcinomgewebe und insbesondere vielleicht ausschließlich



das zerfallende Carcinom günstige Wachstumsbedingungen für die Entwicklung von Spirochäten bietet, obwohl in der bisherigen Literatur unseres Wissens nur ein genauer beobachteter Fall von Krienitz mitgeteilt wurde, bei welchem es sich um ein Carcinom der kleinen Kurvatur des Magens handelte und bei dem im frischen Mageninhalt Spirochäten in großen Mengen nachgewiesen werden konnten. In vielen Gesichtsfeldern sah der Autor 1—2 Spirochäten, dieselben waren äußerst zart, zeigten 3—19 Windungen und waren mit Giemsa und Boraxmethylenblau leicht darstellbar. Krienitz versuchte drei Typen unter den gefundenen Spirochäten aufzustellen. Er unterschied zunächst große gut färbbare Formen, welche 3—5 Windungen von großer Tiefe und unregelmäßigem Verlauf besaßen und die nach Form und Färbbarkeit dem Typus der Spirochäta refringens nahestehen. Ferner unterschied er als zweite Gruppe sehr zarte regelmäßig gewundene Formen, welche in ausgeprägter Weise die Merkmale der Spirochaeta pallida trugen. Schließlich spricht er noch von unregelmäßigen Spirochätenformen von 2—5 Windungen, die häufig im Bogen zusammengekrümmt erschienen.

Abgesehen von diesem Fall von Krienitz konnten wir nur in der oben zitierten Arbeit von Regaud die Bemerkung finden: „Man hat behauptet, daß die Spirochäten in carcinomatösen Mägen besonders reichlich vorhanden waren.“ Nicht so spärlich sind die Mitteilungen über Spirochätenbefunde, welche von einer Reihe von Forschern bei der direkten Untersuchung zerfallender Carcinome im Abstrich und im Schnittpräparat vorliegen. Wenn sich dieselben auch nur zum geringsten Teil auf Tumoren des Magens beziehen, so möchten wir doch auf diese Befunde deswegen ausführlicher eingehen, weil die Entwicklung einer Spirochätenflora in ulcerierenden Carcinomen auch bei verschiedener Lokalisation wohl die gleiche biologische Dignität beanspruchen dürfte.

Den Anstoß, Spirochäten im Carcinomgewebe zu suchen, gab die Entdeckung der Spirochaeta pallida, da man bemüht war, die Spezifität der Spirochaeta pallida durch negative Befunde in pathologischen Geweben anderer Art zu stützen. Ungefähr gleichzeitig haben Hoffman, Kraus und Prantschoff, Kiolemenoglu und Cube über Spirochätenbefunde beim Carcinom berichtet. Es haben Hoffman und Mulzer an der Oberfläche zerfallender Tumoren eines ulcerierenden Cervixcarcinoms und eines ulcerierenden Hautcarcinoms Spirochäten gefunden, zum Teil vom Typus der Spirochaeta refringens, teils waren es Formen, welche nur schwer von der Spirochaeta pallida zu unterscheiden waren. Daneben konnten die genannten Autoren eine reichliche Flora verschiedener Bakterien und auch fusiforme Bacillen nachweisen. Sie betonen ausdrücklich, daß in geschlossenen Carcinomen Spirochäten nicht vorkommen. Auch Kraus und Prantschoff heben die Tatsache hervor, daß die Spirochäten an der Oberfläche der Carcinome sitzen und nicht in die Tiefe eindringen. Sie weisen aber ausdrücklich darauf hin, daß sich die Carcinomspirochäte durch Form und Färbbarkeit von dem Erreger der Syphilis zumeist unterscheiden läßt. Die große Ähnlichkeit



mancher Formen der auf zerfallenden Tumoren wuchernden Spirochäten haben Kiolemenoglu und Cube dazu verleitet, das unzweifelhafte Vorkommen der Spirochaeta pallida in den Zerfallsprodukten eines verjauchenden Carcinoms anzunehmen. Von historischem Interesse ist die Arbeit Friedenthals, der die Bilder der Spirochaeta pallida im silberimprägnierten Gewebe für Metallniederschläge hielt und diese Behauptung damit zu stützen sucht, daß er gleich aussehende Niederschläge von Carcinomschnitten bei analoger Behandlung beobachtet haben will. Es geht jedoch aus den beigegebenen Abbildungen klar hervor, daß es sich wenigstens bei einem Teil der dargestellten Gebilde tatsächlich um Spirochäten handelte, so daß Friedenthal gegen seine Absicht einen Beitrag zur Kenntnis der Carcinomspirochäten geliefert hat. Aus der Leydenschen Klinik liegt eine interessante Studie von Löwenthal vor, der auf der Oberfläche ulcerierender Tumoren zwischen den massenhaft vorhandenen Bakterien in nicht so seltenen Fällen Spirochäten in wechselnder Menge nachweisen konnte. Auch an einem zerfallenden Spontantumor eines Hundes konnte er ähnliche Bilder beobachten. Die Spirochäten waren im allgemeinen 2,5—6 μ lang, $^1/_1$—$^1/_2$ μ dick. Die Dicke wechselte mit der Färbemethode, am dicksten erschienen sie bei Löfflers Geiselfärbung. Sie waren häufig in der Mitte dicker als an den Enden, zeigten 4—12 sehr enge und steile Windungen, die Länge einer Windung betrug beiläufig 0,5 μ. Löwenthal hält die gefundenen Mikroorganismen für identisch mit der in den Faeces vorkommenden Spirochaeta microgyrata. Geißeln konnte er nicht sicher nachweisen, ebensowenig eine undulierende Membran, dieselbe schien jedoch mit Rücksicht auf die Ergebnisse der Löfflerfärbung wahrscheinlich. Daneben fand sich eine größere Form, welche eine Länge von 5—11 μ besaß und deren Windungen 1,5—2 μ auseinanderlagen. Der Autor läßt die Frage unentschieden, ob es sich hierbei um 2 Arten oder um verschiedene Stadien derselben Art handelt. Interessant ist das regelmäßige und gleichzeitige Vorkommen von fusiformen Bacillen, welches Löwenthal bei seinen Untersuchungen konstatieren konnte. Simmonds hebt das Fehlen von Spirochäten in geschlossenen Tumoren hervor, weist aber ausdrücklich darauf hin, daß sie regelmäßig auf der zerfallenden Oberfläche von Carcinomen des Mundes und Rachens, der Speiseröhre und auch des Magens vorkommen, bisweilen fand er sie auch in zerfallenden Carcinomen der Haut, des Uterus und des Darmes. Nie aber konnte er sie feststellen bei Tumoren des uropoetischen Systems und der Gallenblasen. Er zieht daraus den Schluß, daß die Spirochäten regelmäßig dort zur Entwicklung gelangen, wohin der Inhalt der Mund- oder Rachenhöhle mit seinem normalen Gehalt an Spirochäten gelangt. Er weist darauf hin, daß die Carcinomspirochäte der Mundspirochäte in ihrem Aussehen gleiche und faßt sie als Abkömmlinge der Mundspirochäten auf. Gleichzeitig hebt er, wie früher auch schon Hoffman, die Schwierigkeit der Unterscheidung von der Spirochaeta pallida hervor. Fränkel und Neubers bestätigen diese Befunde hinsichtlich des Magencarcinoms, bei welchen sie wiederholt gröbere und feinere Typen gesehen haben, von denen jedoch die letzteren Formen leicht von der Spirochaeta pallida zu unterscheiden seien. Mühlens fand bei ulcerierenden Oesophaguscarcinomen und einem Mammacarcinom Spirochäten vom Typus der Mundhöhlenspirochäten und konnte die Formen der Buccalis, media und dentium differenzieren. Auch in seinen Fällen fanden sich reichliche fusiforme Bacillen. Daß die letzteren auch isoliert in großen Mengen auftreten können, zeigt der von Latzel mitgeteilte Befund über ein exulceriertes Carcinom des Pylorus, welchen er bei der Untersuchung des Magensaftes als interessanten Nebenbefund nachweisen konnte. Latzel erwähnt auch das Vorkommen von auffallend zahlreichen fusiformen Bacillen und Spirochäten beim Darmkrebs und insbesondere bei dem des Rectums. Auch bei einem Pankreascarcinom berichtet derselbe Autor über ähnliche Befunde bei Untersuchung



des Stuhles, wobei es sich jedoch eher um eine Vermehrung der normalen Stuhlspirochäten als um saprophytische Tumorspirochäten gehandelt haben dürfte. Latzel nimmt für den Darm an, daß die Spirochäten aus der Tiefe der Drüsen stammen und durch die Desquammation des Epithels infolge des ulcerierenden Prozesses an die Oberfläche gelangen, beruft sich dabei auf die eingangs zitierten Arbeiten von Bizzozero und Salomon, übersieht jedoch, wie wir glauben, daß es sich dort nur um Befunde in den Magendrüsen von Tieren gehandelt hat und daß analoge Untersuchungen für die Darmdrüsen namentlich beim Menschen überhaupt noch ausstehen. Arnheim fand ebenfalls gelegentlich der Untersuchung einer Reihe von Oesophaguscarcinomen, exulcerierten Magencarcinomen, meist zahlreiche Spirochäten, welche er für identisch mit den Darmspirochäten hält. Neben diesen Formen ließen sich auch kleinere Typen nachweisen, welche er als eine Spezies sui generis anzunehmen geneigt ist, Formen, welche beim exulcerierenden Oesophaguscarcinom und bei einem Magencarcinom festgestellt werden konnten. Er schlägt vor, die alte Borrelsche Bezeichnung Spirochaeta Laverani gegenüber dem Namen Spirochaeta microgyrata Löwenthal beizubehalten. Auch er betont übereinstimmend mit den oben erwähnten Beobachtungen, daß er in geschlossenen Tumoren Spirochäten niemals nachweisen konnte, wohl aber in einem Fall von Gallenblasencarcinom, welches mit dem Duodenum in weit offener Verbindung stand. Der Autor untersuchte eingehend das morphologische Verhalten der kleinen Laveranschen Carcinomspirochäte; dieselbe erreicht nach seinen Angaben im Durchschnitt eine Länge von 3—5 μ; er bezeichnet sie als unmeßbar dünn, in der Mitte meist bedeutend dicker als an den Enden. Sie läßt bei Löffler-Färbung deutliche Periplastfortsätze erkennen, die von Gins beschriebenen und auch von Salomon beobachteten Geißeln konnte Arnheim nicht feststellen. Die Zahl der Windungen beträgt 3—12, bei älteren Kulturen noch mehr. Die Windungen werden als sehr fein, sehr steil, sehr regelmäßig beschrieben. Die Beweglichkeit im Dunkelfeld war eine außerordentlich rasche, die Spirochäten schossen zum Teil durch das Gesichtsfeld. Arnheim gelang auch die Kultur dieser Spirochäten im hochgeschichteten Serumagar und in der Schereschewskyschen Kulturanlage. Er konnte die Spirochäten bis auf die gramnegativen Stäbchen isolieren. Der Infektionsversuch von Mäusen mit in Serumbouillon aufgeschwemmten Kolonien hatte ein negatives Resultat. Zusammenfassend nimmt Arnheim an, daß bei menschlichen und tierischen Carcinomen vorkommende Spirochäten eine eigene Spezies darstellen; eine ätiologische Bedeutung kommt aber diesen Spirochäten nicht zu.

Daß die Entwicklung der Spirochäten beim Carcinom mitunter auch ausbleiben kann, zeigen die Untersuchungen Tyzzers, welcher dieselben bei mehreren menschlichen Krebsen vermißte, allerdings ohne nähere Angaben zu machen, ob es sich um zerfallende oder geschlossene Tumoren gehandelt hat. Der genannte Autor beschäftigte sich auch mit dem Vorkommen von Spirochäten bei Mäusecarcinom, bei welchem jedoch die Verhältnisse insofern anders zu liegen scheinen, als er auch ohne angegangene Impfung zahlreiche Spirochäten in den Lungen und im Myokard dieser Tiere feststellen konnte. Gaylord fand in der unmittelbaren Nachbarschaft von Mäusecarcinomen zahlreiche Spirochäten, ohne daß er jedoch eine nähere Beziehung zwischen dem Tumor und den Mikroorganismen gelten läßt, da auch im Blut und in den Geweben der Maus überhaupt Spirochäten zu finden sind. Bezüglich der morphologischen Details und weiterer Einzelheiten sei, da dieser Gegenstand für unsere Untersuchungen nur ein entfernteres Interesse hat, auf die Arbeiten von Borrel, Calkins, Deetjen, Daels und Wenyon und andere verwiesen.

Zum Schlusse seien noch die Befunde angeführt, welche durch White und Pröscher bei den verschiedensten Erkrankungen des lymphatischen Systems,



dem Lymphosarkom, dem malignen Granulom, der akuten Leukämie und anderen erhoben wurden, Befunde, in welchen die obigen Autoren eine Beziehung zwischen der Ätiologie der genannten Erkrankungen und dem Auftreten von Spirochäten zu suchen bemüht sind. Da uns hierüber eigene Erfahrungen fehlen und die Arbeiten der amerikanischen Forscher, soweit uns bekannt ist, keine Bestätigung gefunden haben, so möchten wir auch auf diese Frage hier nicht näher eingehen, ebensowenig auf den seinerzeit von Moritz mitgeteilten Fall (carcinomatöse Lymphangitis) umsomehr als es nicht sicher ist, ob die von Moritz gesehenen Mikroorganismen überhaupt zur Gruppe der Spirochäten zu rechnen sind. Der Autor selbst hat schon auf die Ähnlichkeit mit den von Dörr und auch von Mezinscescu beschriebenen Vibrionen hingewiesen. Es ist überhaupt in der älteren Literatur bei der Beurteilung mitgeteilter Spirochätenbefunde eine gewisse Kritik geboten, da vielfach Spirochäten, Spirillen, Vibrionen nicht scharf auseinandergehalten werden.

Wir wollen nun die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen, welche sich zunächst mit dem Vorkommen von Spirochäten auf der Oberfläche von exulcerierenden Magen- und Ösophaguscarcinomen beschäftigen, anschließen und möchten gleich vorwegnehmen, daß wir in allen unseren Fällen von Tumorabstrichen Spirochäten, z. T. in sehr großer Menge nachweisen konnten. Mit Rücksicht auf die eventuelle klinische Bedeutung haben wir auch Abstriche der Geschwürsoberfläche anderer ulcerativer Prozesse des Magens und des Dünndarms wie des Ulcus ventriculi simplex, des Ulcus penstrans und Ulcus duodeni systematisch untersucht und schließlich uns über das Vorkommen von Spirochäten an der unveränderten Schleimhautoberfläche des Magens unter normalen und pathologischen Verhältnissen orientiert. Fälle von Ulcerationen anderer Genese wie Tuberkulose, Lues sind uns mit Ausnahme eines Falles von Lymphosarkom des Darms, das in den Magen durchgebrochen war, leider nicht zur Verfügung gestanden, doch wären dieselben bei weiteren Untersuchungen jedenfalls zu berücksichtigen. Das Material für unsere Untersuchungen stammt aus der I. chirurg. Universitätsklinik, der II. mediz. Universitätsklinik, dem pathologischen Institut im allgemeinen Krankenhaus und aus der Prosektur des Krankenhauses Wieden. Den Vorständen und den Prosektoren der genannten Institute sind wir für die Überlassung des Materials zu großem Dank verpflichtet.

Wir hatten Gelegenheit 5 Fälle von operativ entfernten exulcerierten Magencarcinomen in Abstrichen, welche unmittelbar nach der Operation von der Tumoroberfläche gewonnen wurden, zu untersuchen, ferner standen uns 5 bei der Obduktion in gleicher Weise angefertigte Präparate zu unseren Untersuchungen zur Verfügung. Von den ersteren zeigten 4, und zwar handelte es sich 2 mal um nichtstenosierende Carcinome der Pars pylorica, 1 mal um ein Carcinom der Pars media, schließlich um ein derbes Carcinom der großen Kurvatur (in allen Fällen war die histologische Diagnose Ca cylindrocellulare), im Abstrich eine wechselnde



Anzahl von Spirochäten, auf deren morphologische Beschreibung in einem späteren Kapitel eingegangen werden soll. Im 5. hierhergehörigen Fall ergab die Untersuchung ein negatives Resultat, was vielleicht aus dem Umstand zu erklären ist, daß der zwar große und zirkuläre Tumor der Pars präpylorica eine Ulceration der Schleimhautoberfläche nur in sehr geringem Grad aufwies, ja sogar noch eine ganze Reihe von intakten Schleimhautpartien erkennen ließ.

Die 5 durch Obduktion gewonnenen Präparate von Carcinomen gruppierten sich folgendermaßen: 2 Tumoren saßen in der Pars media, waren stark zerfallen und so weit vorgeschritten, daß sie Metastasen im großen und kleinen Netze erzeugt hatten. Ein sehr ausgedehntes exulceriertes medullares Ca saß an der Pars pylorica, während das 4. die Kardia stenosierte und auf den Ösophagus übergriff; das letzte aus dieser Gruppe war ein großer Tumor des Ösophagus. Auch die beiden letztgenannten erwiesen sich an ihrer Oberfläche stark zerfallen.

In allen diesen 5 Fällen gelang es leicht, sehr reichlich Spirochäten der verschiedenen Formengruppen nachzuweisen, daneben auch in 3 Fällen lange grampositive Stäbchen. Die große Zahl der aufgefundenen Spirochäten in jedem einzelnen Fall ist wohl mit dem weit fortgeschrittenen Zerfall aller dieser untersuchten Tumoren in Zusammenhang zu bringen.

Wenn wir die Resultate dieser beiden Gruppen zusammenfassen, so ergibt sich, daß in 9 von 10 untersuchten Abstrichen von Magen- bezw. Ösophagustumoren Spirochäten vorhanden waren: bei der ersten Gruppe mit dem geringeren Zerfall der Tumoren in wechselnder Menge, bei der zweiten Gruppe stets in auffallend großer Zahl.

Im Gegensatze dazu ließ die nicht geschwürig veränderte Magenschleimhaut Spirochäten regelmäßig vermissen, ebenso wenig waren im Ulcus-Geschwürsgrund, und das scheint uns von besonders praktischer Bedeutung zu sein, jemals Spirochäten oder fusiforme Bacillen färberisch darzustellen. In 25 Fällen handelt es sich um operativ gewonnenes Material, in 14 Fällen um Leichenbefunde. Wie schon vorher betont, war in keinem dieser Fälle, trotz genauester und wiederholter Untersuchung in mehreren Präparaten, auch nur vereinzelte Spirochäten nachzuweisen, während sich die übrige Bakterienflora sehr verschieden verhielt. In einzelnen Fällen war eine sehr reichliche gemischte Kokkenflora mitunter auch eine kurze Stäbchenflora vorhanden. An dieser Stelle können auch die Arbeiten von Sanford und Rosenow sowie von Celler und Thalheimer als Ergänzung unserer eigenen Befunde herangezogen werden. Die genannten Autoren haben sich eingehend mit der bakteriologischen Untersuchung des Magen- und Duodenalgeschwürs beschäftigt und erwähnen ausschließlich das Vorkommen von Bakterien, Kokken und Hefen. Es ist wohl kaum wahrscheinlich,



daß den genannten Untersuchern etwa vorhandene Spirochäten oder fusiforme Bacillen entgangen wären, so daß wohl angenommen werden muß, daß in völliger Übereinstimmung mit unseren Befunden Spirochäten und fusiforme Bacillen tatsächlich nicht zum Bilde der Ulcusflora gehören. Es scheint also die Ulceration, der Schleimhautdefekt an sich, nicht zu genügen, um eine Spirochätenflora entstehen zu lassen, und auch keinen geeigneten Nährboden für die Entwicklung einer solchen abzugeben. Hingegen aber scheint das oberflächlich zerfallende Carcinom besonders günstige Bedingungen für ihre Entwicklung zu besitzen und es ist wohl den Eiweißsubstanzen und Eiweißabbauprodukten zuzuschreiben, daß die Spirochäten genügend Nahrung für ihr Fortkommen finden. Von diesen Substanzen wissen wir ja, daß sie auch in vitro für die Kultur der Spirochäten unentbehrlich sind. Das im Gegensatz zum Ulcus beim Carcinom reichlich Eiweiß und Eiweißprodukte ausgeschieden und im Magensaft nachzuweisen sind, zeigt die bekannte Salomon-Saxlsche Probe, welcher Methode ja die oben angeführte Tatsache zugrunde gelegt ist.

Diese ganz eindeutig sprechenden Resultate: das ausschließliche Vorkommen von Spirochäten beim Carcinom, das Fehlen beim Ulcus führt zu der Fragestellung, wie weit dieses charakteristische Verhalten der Geschwürsoberfläche bei der Untersuchung des Magensaftes zum Ausdruck gelangt, ob es tatsächlich in den Fällen zunächst von exulcerierten Magencarcinomen gelingt, Spirochäten leicht und in großer Zahl nachzuweisen, ob ferner sonstige Erkrankungen des Magens Spirochäten im Magensaft vermissen lassen, kurz, ob es überhaupt möglich ist, auf diesem verschiedenen Verhalten eine differentialdiagnostisch wertvolle Untersuchungsmethodik aufzubauen. Von diesem Gesichtspunkt ausgehend haben wir in mehr als 400 Einzeluntersuchungen in 180 Fällen nach dem Vorkommen von Spirochäten im nüchternen Magensaft gefahndet.

Der Vorgang der Untersuchung gestaltet sich sehr einfach. Bei der Einführung des Magenschlauches ist nur darauf zu achten, daß nach Möglichkeit eine Berührung des Zahnfleisches oder der Mundschleimhaut mit der Spitze des Magenschlauches vermieden wird, sondern daß derselbe direkt an die hintere Pharynxwand herangeführt wird. Eine vorherige Reinigung des Mundes scheint uns nicht zweckmäßig zu sein, da dabei leicht einem Verschleppen oder Verschlucken von Mundinhalt Vorschub geleistet wird. Die Ausheberung des Magens wird nüchtern vorgenommen, da erfahrungsgemäß beim Kauen Spirochäten leicht mit dem Speichel in den Magen gelangen können, wie positive Spirochätenbefunde bei Ausheberung nach Probefrühstück beweisen. Aus demselben Grunde dürfte es wohl zweckmäßig sein, bei starker Retention die Ausheberung in diesem Falle nach Ausspülung des Magens am Abend vorher vorzunehmen, evtl. die Untersuchung mit der Salomonschen Probe zu verbinden. Wenn wir auch in Fällen von gutartiger Stenose mit reichlicher Retention niemals Spirochäten gefunden haben, so scheint doch diese Vorsichtsmaßregel angebracht.



Da wir auch eine ganze Reihe von Fällen von Oesophaguscarcinomen in gleicher Weise untersucht haben, wollen wir noch erwähnen, daß es in diesen Fällen empfehlenswert ist, mit dem Magenschlauch das meist mehr oder wenig reichlich vorhandene Sekret oberhalb des Tumors durch Ausheberung zu gewinnen. Evtl. genügt auch zur mikroskopischen Untersuchung der im Fenster der Magensonde stets haftende Schleim. In diesen Fällen kann das so gewonnene Material direkt im Dunkelfeld oder im Ausstrich nach erfolgter Färbung untersucht werden, während der Magensaft vorher leicht zu zentrifugieren und dann der Bodensatz zur Anfertigung von Ausstrichpräparaten zu verwenden ist. Sollte beim Versuch der Ausheberung des nüchternen Magens Mageninhalt nicht zu gewinnen sein, so kann man durch Nachspülen mit physiologischer Kochsalzlösung in geringer Menge stets genügendes Untersuchungsmaterial erhalten. In einzelnen Fällen erscheint auch die Entnahme von Magensaft mittels der Duodenalsonde bei linker Seitenlage des Pat. empfehlenswert, da insbesondere bei Schwerkranken die Einführung des Duodenalschlauches mit geringeren Schwierigkeiten verbunden ist und den Pat. auch weniger Beschwerden macht. Allerdings ist auf diese Weise gewonnenes Material nur mit Vorsicht zu beurteilen, da beim langsamen Herunterschlucken der dünnen Sonde leichter Mundschleim in den Magen gelangt und zu Täuschungen führen kann.

Zum Studium der Bewegung der Spirochäten ist naturgemäß die Untersuchung im Dunkelfeld unentbehrlich, wenn auch namentlich die dickeren und gröber gewundenen Formen im Nativpräparat bei guter Abblendung ohne weiteres zu sehen sind. Es ist zweckmäßig, zwei womöglich drei Ausstrichpräparate anzufertigen. Der eine Ausstrich dient zur Gramfärbung, um einen Überblick über die gesamte Flora des speziellen Falles zu gewinnen, der zweite zur spezifischen Spirochätenfärbung, als welche wir für unsere Zwecke in erster Linie die Fontanasche Versilberungsmethode für geeignet halten, da sie alle Spirochäten kräftig färbt und durch die Beizung und Imprägnation dieselben etwas dicker erscheinen läßt, so daß auch das Auffinden der zarteren Formen viel leichter ist als bei der Färbung nach Giemsa, die eine gewisse Aufmerksamkeit und Übung erfordert. Die Giemsafärbung, für welche das dritte Präparat in Betracht kommt, ist zum genaueren Studium der Spirochäten wohl erwünscht, jedoch bei Magensaftuntersuchungen nicht ganz leicht, da es wohl mit Rücksicht auf die verschiedenen Aciditätsgrade mitunter zu, wenn auch nicht immer auftretenden, unangenehmen Niederschlagsbildungen kommt. Auch für den Nachweis der Fusiformen erweist sich die Fontanasche Färbung als ausreichend, da die Bacillen hier nach ihrer charakteristischen Gestalt leicht zu erkennen sind, wenn auch eine Differenzierung der Chromatinsubstanz im Innern der Bacillen nicht zum Ausdruck kommt.

Die schon früher beschriebenen Abstriche von der Oberfläche von Tumoren, welche durch Operation oder durch die Obduktion gewonnen worden waren, wurden in der gleichen Weise, wie oben beschrieben, gefärbt.

Mit dieser Technik haben wir den nüchternen Magensaft in 27 Fällen von Magencarcinomen untersucht, bei welchen in 18 Fällen die Diagnose



durch die Operation, in einem Fall durch die Obduktion sichergestellt werden konnte. In den restlichen 8 Fällen wiesen die klinischen Erscheinungen, Anamnese und Verlauf, palpabler Tumor, zum Teil Metastasen, Allgemeinsymptome, schließlich der chemische und bakteriologische Befund und die Röntgenuntersuchung keinen Zweifel an der Richtigkeit der Annahme eines Magencarcinoms. Wir haben absichtlich für unsere Untersuchungen solche Fälle ausgewählt, welche das unverkennbare Krankheitsbild des Magenkrebses darboten, da es sich ja zunächst darum handeln mußte, das Vorkommen der Spirochäten überhaupt festzustellen und da es weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben soll, zu zeigen, ob der Spirochätenbefund, was wir im übrigen nicht annehmen, im Sinne eines Frühsymptoms differentialdiagnostisch zu verwerten ist. Carcinomverdächtige Fälle, bei welchen die Diagnose klinisch nicht gesichert war, wurden daher in diessr Zusammenstellung nicht aufgenommen. Es sei nur erwähnt, daß in dieser Untersuchungsweise ein Teil der carcinomverdächtigen Fälle gleichfalls einen positiven Befund ergeben hat.

Wir konnten 22mal unter unseren 28 untersuchten Fällen im Magensaft eine mehr oder weniger reichliche, zum Teil im Vordergrund des mikroskopischen Bildes stehende Spirochätenflora nachweisen, auf deren morphologische Beschreibung später eingegangen werden soll. Im allgemeinen stimmen sie nach Größe, Form und Färbbarkeit mit den in den früher beschriebenen Abstrichen gefundenen vollkommen überein. Die Zahl der Spirochäten in einzelnen Gesichtsfeldern schwankte zwischen 1—3, in manchen besonders ausgeprägten Fällen konnten selbst 8—12 Spirochäten in einem Gesichtsfeld angetroffen werden, bisweilen konnten wir geradezu kleine Spirochätennester feststellen, dieselben lagen büschelweise beisammen und bildeten rosettenähnliche Figuren, ähnlich wie sie ja auch bei den Spirochäten des Darms, wenn dieselben in großer Zahl auftreten, beschrieben sind. Hierbei war die Verteilung der Spirochäten im Präparat meist keine ganz gleichmäßige, im Gegenteil, man konnte stellenweise eine Häufung derselben konstatieren, während andere benachbarte Gesichtsfelder frei von Spirochäten waren. Wir haben den Eindruck, daß dieselben an kleinen Schleimhautpartikelchen oder kleinsten Gewebsteilen haften. Es ist daher notwendig, immer eine große Zahl von Gesichtsfeldern an verschiedenen Stellen des Präparates, am besten in mehreren Präparaten zu durchmustern. In 4 der oben zitierten Fälle von Magencarcinomen handelt es sich um stenosierende Tumoren der Kardia, 2 davon waren vom Magen ausgegangen und hatten auf die Kardia übergegriffen (bei allen war eine reichliche Ansiedlung von Spirochäten auf dem Tumor selbst oder oberhalb des stenosierenden Tumors zu konstatieren), so daß es geboten schien, auch Ösophagustumoren in dieser Richtung zu unter-



suchen. 5 untersuchte Fälle von Ösophaguscarcinom, bei welchen in der oben beschriebenen Weise vermittelst des Magenschlauches Schleim oder Gewebsreste von der Oberfläche des Tumors oder gestauter Inhalt oberhalb der stenosierenden Geschwulst entnommen worden war, ergaben durchweg eine auffallend reichliche gemischte Spirochätenflora. Bei den Tumoren des Ösophagus dürfte dem Spirochätenbefunde, so interessant das scheinbar konstante Vorkommen auch ist, wohl eine geringere differentialdiagnostische Bedeutung zukommen, da ja Anamnese und klinisches Bild in der Regel keinen Zweifel an der Diagnose aufkommen lassen. Immerhin werden, wozu wir bisher keine Gelegenheit hatten, Fälle von Cardiospasmus oder Ösophagusstenosen anderer Genese, Kompression des Ösophagus von außen durch Drüsen etc. in den Kreis der Untersuchungen gezogen werden müssen, da positive Spirochätenbefunde im speziellen Fall, eventuell gerade für die Differentialdiagnose des Ösophaguscarcinoms bei noch nicht ausgesprochenen Erscheinungen und nicht eindeutigem Röntgenbefund eine gewisse Bedeutung haben könnten.

Hinsichtlich der Lokalisation der Magentumoren, die einen positiven Befund ergaben, handelte es sich, abgesehen von den schon erwähnten 4 Kardiacarcinomen, in 11 Fällen um Tumoren der Pars pylorica teils mit, teils ohne Stenose, in einem Fall um einen Pylorustumor, welcher auf die Pars media übergegriffen hatte, in 2 Fällen um isolierte Tumoren der Pars media, von denen einer zu einer Sanduhrformation des Magens ohne wesentliche Retention im oberen Sack geführt hatte. Daran schließen sich 4 Fälle von Carcinom der großen, 2 Fälle von Ca der kleinen Kurvatur.

Was den histologischen Aufbau der untersuchten Tumoren betrifft, so gehören dieselben teilweise zum medullären Typus, teilweise zeigten sie das Bild des infiltrierenden Scirrhus, doch erscheint uns unser mikroskopisch untersuchtes Material zu gering, um auf die Frage der evtl. Bedeutung des histologischen Charakters für das Vorkommen von Spirochäten an dieser Stelle näher einzugehen. Jedenfalls dürfte weniger, soweit es sich bisher beurteilen läßt, der histologische Aufbau als die Tatsache entscheidend sein, ob die Schleimhautoberfläche des Magens intakt ist oder ob der Tumor eine exulcerierte Oberfläche besitzt. Dafür dürfte auch der schon bei der Besprechung des durch Operation gewonnenen Materials beschriebene Fall sprechen, welcher Spirochäten im Abstrich vermissen läßt, der aber tatsächlich neben geringen oberflächlichen Defekten der Schleimhaut ohne tiefergreifende Ulcerationen im allgemeinen einen intakten Schleimhautüberzug aufwies.

Von den 4 Fällen von carcinomatösen Mägen, die bei der Untersuchung des nüchternen Magensaftes ein negatives Resultat ergaben, war der eine ein Carcinom der Pars media, welches bei der klinischen und auch noch bei der makroskopischen Untersuchung nach der operativen Exstirpation des Magens als Ulcus angesprochen werden mußte, das sich aber später durch histologische Untersuchung als malignen degeneriert erwies. Es ist klar, daß in einem solchen Fall, wo es nur zu mikroskopischen Epithelveränderungen gekommen ist, kein wesentlicher Einfluß auf die

Zusammensetzung des Magensaftes und somit des Milieus für die saprophytischen Mikroorganismen zu erwarten ist, um so mehr als in diesem Fall auch relativ hohe Säurewerte festgestellt werden konnten (HCl. 28, Ges. Ac. 60). In dem zweiten negativen, klinisch einwandfrei festgestellten Fall handelte es sich wohl um einen erheblichen, mäßig stenosierenden Tumor der Pars pylorica, bei welchem eine okkulte Blutung nicht nachgewiesen werden konnte, so daß die Frage, ob es sich um einen exulcerierten Tumor handelte, offen gelassen werden mußte. In den beiden restlichen Fällen wurde in einem die Exulceration der Schleimhaut durch die Autopsie in vivo sichergestellt, in dem anderen war dieselbe wegen der Größe des Tumors zwar wahrscheinlich, wenn auch die Ulceration bei der Operation deshalb nicht konstatiert werden konnte, weil sich der Tumor als inoperabel erwies und nicht reseziert wurde. Für die beiden letzten Fälle können wir keine Erklärung für das negative Untersuchungsresultat abgeben und müssen uns nur begnügen, die Tatsache als solche zu konstatieren.

Der Nachweis von fusiformen Bacillen ist uns nur in einer sehr geringen Anzahl unserer Fälle sowohl von Tumorabstrichen als auch von Magensaftuntersuchungen bei bestehendem Carcinom gelungen, jedenfalls traten dieselben weit hinter den Spirochäten zurück, so daß der Befund im Magen wesentlich von dem bekannten Kombinationsbild von Spirochäten und fusiformen Bacillen in der Mundhöhle abweicht.

Abgesehen von den Ulcerationsverhältnissen und der Art des Tumors war es von Interesse, das Spirochätenvorkommen mit den übrigen bekannten Befunden beim Magencarcinom zu vergleichen, vor allem schien uns eine Nebeneinanderstellung der Spirochäten und der Milchsäurebacillen von Interesse, und zwar können für diesen Vergleich in gleicher Weise die Ergebnisse der Tumorabstriche neben den Magensaftuntersuchungen herangezogen werden. In 30 Fällen wurde speziell das gleichzeitige Vorkommen von Spirochäten und Boas-Opplerschen Bacillen verglichen, es ergab sich, daß in den 5 spirochätennegativen Fällen auch keine langen grampositiven Stäbchen zu finden waren. Die Kombination von Spirochäten und Milchsäurebacillen konnten wir in 12 Fällen feststellen, während 13 Fälle nur Spirochäten, aber keine Milchsäurebacillen erkennen ließen. In keinem Fall also waren Milchsäurebacillen allein ohne Spirochäten vorhanden. Wir beschränken uns hierbei in den meisten Fällen hinsichtlich der Milchsäurebacillen auf den morphologischen Nachweis, einigemal wurde auch die Kultur der Bacillen vorgenommen, da es ja eine allgemeine Erfahrung ist, daß dem spärlichen Nachweis von langen grampositiven Stäbchen keine große diagnostische Bedeutung beizumessen ist und daß nur eine reichlich entwickelte Milchsäurebacillenflora Berücksichtigung finden darf, wenn auch unter Umständen bei der bekannten Polymophie der Boas-Opplerschen Bacillen ohne kulturelle Reinzüchtung Verwechslungen vorkommen können. So hat R. Schmidt einmal eine Ansiedlung des Bac. mesent. Flügge beobachtet, der, wenn auch eine Verwechslung in



typischen Fällen kaum möglich ist, doch unter Umständen den kurzen Formen der Milchsäurebacillen ähnlich sehen kann.

Wenn wir die oben mitgeteilten Zahlen zusammenfassen, so scheint das Vorkommen der Spirochäten bei Magencarcinom noch konstanter zu sein als das der Milchsäurebacillen. Der Wert der Untersuchung wird dadurch erhöht, daß hier der morphologische Befund an sich eindeutig ist und eine Züchtung zur Sicherstellung des Befundes hier nicht in Betracht kommt.

Die chemische Untersuchung des Mageninhalts sämtlicher Carcinome, ausgenommen des schon zitierten carcinomatös degenerierten Ulcusfalles, ergab in einem Fall (Spirochäten positiv) subacide Werte, in einem anderen positiven Fall normale Säurewerte. In allen übrigen konnte das Fehlen freier Salzsäure und Gesamtaciditätswerte zwischen 3 und 10 festgestellt werden, in einem Fall sogar von 120. In dem letzteren wie in der Mehrzahl der anderen Fälle konnte Milchsäure sicher nachgewiesen werden, es finden sich jedoch sowohl unter den positiven als unter den negativen Untersuchungen Fälle, bei denen der Nachweis der Milchsäure nicht gelungen ist, so daß ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der Spirochäten und dem Milchsäurenachweis vorläufig nicht angenommen werden kann. Hingegen ist in dem vorhandenen Material das zumeist bestehende Nebeneinandergehen von Achylie und Spirochäten auffällig, wobei es immerhin bemerkenswert erscheint, daß auch subacide, ja normal acide Werte bei gleichzeitigem Vorkommen von Spirochäten vorhanden sein können.

Daß es auch nicht die Achylie an sich sein dürfte, welche die Ansiedlung einer Spirochätenflora ermöglicht, zeigen 5 untersuchte Fälle von essentieller Achylie oder anacidem Katarrh, bei welchem sich durchweg Spirochäten nicht nachweisen ließen. In 2 weiteren Fällen konnten allerdings vereinzelte Spirochäten konstatiert werden (2 Spirochäten in jedem Ausstrich), gleichzeitig bestand in einem Fall eine sehr gemischte Flora, Kokken, grampositive und negative Stäbchen, bei reichlichem Schleim- und Leukocytengehalt, während in dem anderen außerdem auffallend viele Plattenepithelien (Mund- und Pharynxepithel) vorhanden waren.

Unter den übrigen Erkrankungen des Magens verdient unser Ulcusmaterial besonderes Interesse, das wir wegen der differentialdiagnostischen Bedeutung in größerem Ausmaß zu Vergleichsuntersuchungen herangezogen haben. Wir verfügen über 45 Magensaftuntersuchungen beim Ulcus ventriculi und duodeni und deren Folgezuständen. Negativ war das Resultat der zum Teil auch wiederholten Untersuchungen in 42 Fällen, darunter 8 Fälle von Ulcera simpl., 14 penetrierenden Magengeschwüren, 14 Ulcera duodeni, 4 benignen Stenosen als Folgezustand eines parapylorischen Ulcus und schließlich in 2 Fällen, wo trotz vorge-



nommener Gastroenterostomie wegen benigner Stenose eine Stauung weiter bestand. Nur in 3 weiteren Fällen fiel die Untersuchung auf Spirochäten positiv aus. In dem einen handelte es sich um eine Pat., bei welcher ein Jahr vorher eine quere Magenresektion und Resektion des bestehenden penetrierenden Ulcus vorgenommen worden war. Die Säurewerte betrugen: HCl 22 Ges.-ac. 48. Der zweite positive Fall war klinisch verdächtig auf ein Ulcus ventriculi, Säurewerte: HCl 24 Ges. ac. 43. Der sonstige mikroskopische Befund bot nichts Bemerkenswertes. In dem dritten Falle mußte klinisch ein Ulcus duodeni angenommen werden (HCl 81 Ges. ac. 99). Hier fanden sich jedoch im Gegensatz zu den beiden früheren Fällen, wo ziemlich zahlreiche Spirochäten nachgewiesen werden konnten, nur ganz vereinzelte, gleichzeitig auch spärliche lange Stäbchen und eine reichliche Kokkenflora.

Es zeigt sich also, daß im Gegensatz zu den Magensaftuntersuchungen beim Carcinom positive Spirochätenbefunde bei den verschiedenen Formen des Ulcus ventriculi und duodeni anscheinend nicht zum Vegationsbild gehören, ja geradezu nur in Ausnahmsfällen zu finden sind.

Das Gleiche gilt für unsere restlichen Magensaftuntersuchungen, die sich zum Teil auf gesunde Menschen, zum Teil auf Pat. bezogen, die an anderweitigen Erkrankungen des Magens oder auch anderer Organe litten (Hyperacidität, subacide Gastritis, Hypersekretion, Enteroptose, Atonie, Folgezustand nach radikaler Carcinomoperation, Carcinom der Gallenblase, Bronchiestasie, Cirrhose der Leber, chronischer Gallengangsverschluß, Tuberkulose der Lungen, Ikterus catarrhalis und andere). Auch hier steht 23 negativen Befunden nur ein positiver Spirochätenbefund gegenüber. Es handelte sich in diesem Falle, wie die Operation zeigte, um eine alte Perforation der Gallenblase in das Duodenum mit reichlichen parapylorischen Verwachsungen und starker Retention des Mageninhalts. Gleichzeitig waren Milchsäurebacillen neben einer gemischten Flora im Ausstrichpräparate nachweisbar, welche auch kulturell identifiziert werden konnten. Es wäre daran zu denken, daß vielleicht der Galleninhalt des Magensaftes ein für das Wachstum der Spirochäten förderndes Moment sein könnte. Vergleichende Untersuchungen bei Ikterus catarrhalis und auch beim chronischen Gallengangsverschluß, fielen jedoch, wie oben erwähnt, negativ aus, obwohl es hier ja auch einerseits zu einem Gallengehalt des Magensaftes, andererseits zu einer Inbibition der Schleimhaut mit Galle kommen konnte. Eher könnte zur Erklärung des positiven Spirochäten- und Milchsäurebefundes der sehr niedrige Säuregehalt des Magensaftes (HCl 1, ges. ac. 18) herangezogen werden, obwohl dieses Verhalten nicht die einzige Ursache für die Ansiedlung der Spirochäten in diesem Falle sein kann.

Was die Morphologie der auf den Tumorabstrichen des Magens und des Ösophagus sowie der im Magensaft gefundenen Spirochäten anlangt,

so wäre zunächst zu sagen, worauf schon früher gelegentlich hingewiesen wurde, daß im allgemeinen eine unzweifelhafte Ähnlichkeit der Spirochätenformen mit den in der Mundhöhle bekannten besteht, worauf auch Krienitz in dem einen von ihm mitgeteilten Fall ausdrücklich hingewiesen hat. Das Bild erinnert auch an die wenigstens bei Vermehrung der Spirochäten im Darm gefundenen Typen, es finden sich diesbezügliche Hinweise schon bei Löwenthal, Mühlens u. a. Autoren, welche die Ähnlichkeit der Darmspirochäten- und der Mundspirochätenflora hervorgehoben haben.

Im einzelnen wurden von uns folgende Formen gesehen.

1. Zunächst ziemlich dicke 8—22 μ lange Spirochäten, mit 2—8 schön geschwungenen gleichmäßigen, ziemlich weiten Windungen (Windungsdistanz 1—3 μ, Krümmungsradius der einzelnen Windungen 1—2 μ). Sie zeigten eine ziemlich gleichmäßige Dicke, laufen gegen die Enden zu allmählich spitz aus und lassen mitunter bei gut gelungener Färbung fadenartige Periplastfortsätze erkennen.

2. Daneben gibt es Formen, welche im großen und ganzen den eben geschilderten Spirochäten entsprechen, mit dem Unterschiede aber, daß die einzelnen Windungen nicht so regelmäßig angeordnet sind, häufig in der Weise, daß die Windungen von einem zum anderen Ende schmäler und niedriger werden, mitunter derart, daß die höchsten und weitesten Windungen in der Mitte zu sehen sind, mitunter auch so, daß irgendeine Regelmäßigkeit im Ablauf der Wellen nicht konstatiert werden kann. Häufig zeigt die letztgenannte Form keinen geraden Verlauf, sondern ist unregelmäßig, peitschenschnurförmig, oft ring- oder schlingenförmig zusammengekrümmt, oft bieten sie auch ganz groteske Bilder.

Diesen beschriebenen Gruppen gegenüber stehen Formen, die zwar untereinander wieder wesentliche Verschiedenheit zeigen, im allgemeinen aber doch dadurch charakterisiert sind, daß die Windungen nicht flach oder kreisbogenartig gekrümmt erscheinen, sondern vielmehr scharf, oft spitzwinkelig eng aneinandergesetzt sind und so wenigstens im allgemeinen an den Typus der Spirochäta pallida erinnern. Diese Spirochäten sind auch wesentlich zarter als die Vertreter der ersten Gruppen, ein Unterschied, der insbesondere in der verschieden starken Imprägnation der Fontana-Färbung hervortritt.

Es lassen sich unschwer 2 Haupttypen trennen, zwischen welchen es allerdings eine Reihe fließender Übergänge gibt, und zwar

3. 3—10 μ lange, meist ziemlich gerade oder etwa in der Mitte stumpfwinkelig geknickte Formen mit 6—20 und mehr sehr engen, sägeartigen, bald spitz, bald stumpf ansetzenden Windungen, welche $^1/_2$ μ und weniger weit und hoch sind, an beiden Enden spitz auslaufen. Bizarre Verschlingungsfiguren wurden auch hier gesehen, eine Innen-



struktur, Geiseln, periplastische Anhänge konnten bei den von uns angewandten Färbungen nicht nachgewiesen werden.

4. In den wesentlichen Merkmalen mit der eben geschilderten Form übereinstimmende, jedoch bedeutend zartere und enger gewundene Formen, die im allgemeinen eine Länge von 3—6 μ nicht überschritten, deren Windungshöhe und Weite kaum meßbar sind, während 4—12 Windungen gezählt werden konnten. Auch hier sind spitz zulaufende Enden zu sehen, knöpfchenförmige Anschwellungen konnten wir aber weder hier noch bei den übrigen Formen beobachten.

5. Schließlich kommen noch ungemein zarte, eben nur als scharfe Linie erkennbare Formen vor, welche nach ihrer Größe und Anordnung der Windungen teils an die unter 1. und 2. besprochenen Spirochäten erinnern, teils mit Rücksicht auf eine bei genauer Einstellung eben erkennbare scharfe Zähnelung und auch nach ihrem Längenmaße an die Gruppen 4 und 5 denken lassen. Endlich haben wir noch Formen gesehen, bei welchen auch bei genauesten Untersuchungen keine Windungen zu erkennen sind, die aber doch nach dem Farbenton und nach den spitz zulaufenden Enden als zu den Spirochäten gehörig anzusprechen waren.

Die Dunkelfelduntersuchung ließ neben auch schon in frischen Präparaten unbeweglichen Formen die bekannten für die einzelnen Formen charakteristischen Bewegungen erkennen.

Was das Verhalten der geschilderten Spirochätenformen zu einander in den von uns untersuchten Ösophagusfällen anlangt, so war ein Unterschied im morphologischen Verhalten nicht zu konstatieren, es sind im allgemeinen Vertreter verschiedener Formenkreise zu sehen; die grobwelligen Formen 1 und 2 scheinen aber im allgemeinen vorzuherrschen. In einzelnen Fällen war aber auch ein Überwiegen der anderen Formen zu bemerken, mitunter auch nur die eine oder andere der feingewundenen Typen zu sehen. Kurz, es zeigt sich dasselbe Bild wie wir es von der Mundhöhle her zu sehen gewohnt sind, wo ja auch manchmal eine ganz gemischte Flora, mitunter das Prävalieren der einen oder anderen Form von verschiedenen Untersuchern festgestellt wurde.

Nicht nur bei Berücksichtigung der allgemeinen Anordnung, sondern auch bei eingehender Sichtung der einzelnen Formen kommt man wohl zu dem Schlusse, daß sich die von uns beschriebenen Spirochäten ohne Zwang wenigstens morphologisch nicht von den Mundspirochäten trennen lassen. Wenn wir uns an die von E. Hoffmann gegebene Nomenklatur halten, so können wir unschwer unsere Gruppen 1 und 2 mit der Spirochaeta buccalis (Cohn) und der Spirochaeta media oris (E. Hoffmann und Prowatzek) identifizieren, während die Spirochäten unserer Gruppen 3 und 4 wohl dem Formenkreis der Spirochaeta dentium (Koch), der Spirochaeta scoliodonta, vielleicht auch zum Teil



der kürzlich von Hoffmann beschriebenen Spirochaeta trimerodonta angehören. Hinsichtlich der letzteren müssen wir allerdings hinzufügen, daß wir typische Vertreter, welche nach ihrer Form und ihrem Bewegungstypus als Spir. trimerod. anzusprechen waren, bisher mit Sicherheit nicht nachweisen konnten. Wir möchten aber erwähnen, daß die Laveransche Spirochäte in manchen Punkten an die trimerodonta erinnert, ihr wenigstens morphologisch nahezustehen scheint. Was schließlich die Vertreter unserer Gruppe 5 betrifft, so sind diese wohl teils als Spirochaeta tenuis, einer Untergruppe der Spirochaeta buccalis (Cohn), teils als feinere Formen der Spir. dent. und scol. anzusprechen. Die gerade gestreckten Formen, welche von Gerber als Spir. recta bezeichnet werden, glauben wir nicht als selbständige Gruppe abtrennen zu müssen, es macht vielmehr den Eindruck, daß es sich hier um zufällig in gestreckter Form fixierte Individuen handelt, wie solche ja gelegentlich im Dunkelfeld vorübergehend neben deutlich gewundenen Spir. zu sehen sind.

Die Abtrennung einer besonderen Carcinomspirochäte (Arnheim) würde uns somit wenigstens gegenwärtig als nicht gerechtfertigt erscheinen. Wir möchten uns hier auch ganz im allgemeinen der neben anderen Autoren von E. Hoffmann ausgesprochenen Meinung anschließen, daß eine Einteilung der Mund- und Zahnspirochäten und wie wir hinzufügen möchten, der Ösophagus-, Magen- und Darmspirochäten von rein morphologischen Gesichtspunkten aus nicht mehr gut angängig ist und daß weitere Fortschritte in der Möglichkeit der Differenzierung nur in der Reinzüchtung einzelner Spezies und deren biologischem Studium zu erwarten sind. (Mühlens, Arnheim, Noguchi).

Für klinische Zwecke genügt zunächst die Tatsache, daß die Spirochätenflora des Magens und des Ösophagus beim Carcinom dem polymorphen Bild der Spirochätenvegetation der Mund-Rachenhöhle entspricht. Aus dieser Ähnlichkeit heraus erklärt sich ja auch am zwanglosesten die Provenienz der in Rede stehenden Spirochäten, wenn man sie als direkte Abkömmlinge der Mundspirochäten betrachtet.

Es ist wohl selbstverständlich und geht aus den Befunden bei Ausheberung nach Probefrühstück zweifellos hervor, daß durch den Kau- und Schluckakt Spirochäten und wohl auch fusiforme Bacillen dem Speisebrei beigemengt werden und so in den Magen gelangen. In analoger Weise werden ja auch von den meisten Autoren die Boas-Opplerschen Bacillen von Stammformen in der Mundhöhle abgeleitet. Und es ist dann das Milieu, vielleicht der Eiweißzerfall der ulcerierten Tumoren, wohl auch die Aciditätsverhältnisse, welche für die Ansiedlung von Spirochäten im Magen von entscheidender Bedeutung sind.

Es ist dabei nicht ausgeschlossen, daß auch die Menge der Mundspirochäten für das Vorkommen im Magen eine gewisse Rolle spielt.



Wir haben, um dieser Frage näherzutreten, Fälle von Alveolarpyorrhoe und Stomatitis ulcerosa daraufhin untersucht. Während wir anfangs, wie aus unserer vorläufigen Mitteilung hervorgeht, den Eindruck hatten, daß bei diesen Erkrankungen Spirochäten im Magensaft im allgemeinen nicht nachzuweisen sind, haben wir jetzt doch gelegentlich auch eine ganz erhebliche Zahl von Spirochäten in den betreffenden Präparaten bei diesen Erkrankungen gefunden, so daß uns doch bei Gegenwart der genannten Affektionen im Munde eine große Vorsicht hinsichtlich der diagnostischen Bewertung des Spirochätenbefundes im Magen geboten erscheint. Weitere Untersuchungen müßten allerdings erst zeigen, ob es sich hier tatsächlich, wie beim zerfallenden Carcinom um eine dauernde Ansiedlung und Weiterentwicklung handelt, oder ob nicht gelegentlich nur größere Mengen schon mit dem Speichel verschluckt werden und dann nach kurzer Zeit zugrunde gehen.

Durch diesen gelegentlichen Nachweis eben verschluckter Spirochäten glauben wir auch die vereinzelten positiven Befunde, die wir bei nichtcarcinomatösen Mägen erheben konnten, erklären zu müssen. Dafür spricht ja auch der in solchen Fällen von uns erbrachte Nachweis von Plattenepithel und es wäre auch diesem Umstand bei der Beurteilung der Präparate Rechnung zu tragen.

Für eine andere Erklärungsweise der Spirochätenbefunde beim Magencarcinom ist unseres Erachtens bis jetzt kein Anhaltspunkt gegeben, da, wie ja schon erwähnt, die in den Magendrüsen der Tiere gefundenen Spirochäten beim Menschen nicht nachgewiesen werden konnten, somit ein Freiwerden derselben bei desquamierenden Prozessen zunächst nicht in Frage kommt. Auch die Vielgestaltigkeit des Spirochätenbildes scheint uns gegen diese Annahme zu sprechen, da ja in diesem Fall einheitliche oder wenigstens überwiegend einheitliche Formen zu erwarten wären. Es ist ja schon Simonds die Tatsache aufgefallen, daß bei exulcerierenden Tumoren Spirochäten dort am zahlreichsten zu finden sind, wohin Mundhöhleninhalt regelmäßig gelangen kann, eine Beobachtung, welche durchaus in unserem Sinne spricht.

Wir haben in unserer vorläufigen Mitteilung die Möglichkeit in Erwägung gezogen, daß unter Umständen eine besonders reichlich entwickelte Spirochätenflora, evtl. ein Eindringen der Spirochäten in die Tiefe, analog der von Arnheim bei der Lungengangrän beschriebenen Verhältnisse, die Verlaufsform des Carcinoms beeinflußt, und für eine besondere Neigung der Tumoren zu Blutungen, evtl. zu allgemeiner hämorrhagischer Diathese verantwortlich gemacht werden könnte. (Ein Fall eigener Beobachtung, tierpathologische Beobachtungen.) Bei unseren weiteren Untersuchungen hatten wir keine Gelegenheit, weitere Erfahrungen in dieser Richtung zu sammeln, so daß diese Frage offen bleiben muß.

Wenn wir das gesamte Material, das uns zu Gebote steht, überblicken, geht, wie wir glauben, sowohl nach den Ergebnissen der Abstriche der Tumoroberfläche, als auch der Magensaftuntersuchungen



einwandfrei hervor, daß Spirochäten im normalen Magensaft und in den Fällen von nichtcarcinomatös veränderten Mägen nur einen äußerst seltenen, dabei wie wir wiederholt zeigen konnten, inkonstanten Befund bilden, daß sie aber im Gegensatz hierzu bei Magencarcinom nahezu regelmäßig nachzuweisen sind und oft im Vordergrunde des mikroskopischen Bildes stehen. Sie sind daher als reguläre Saprophyten des Magen- und Ösophaguscarcinom zu betrachten und stellen nicht etwa einen seltenen Gelegenheitsbefund vor, wie die von Cohnheim u. a. beschriebenen Protozoenbefunde (Flagellaten), welche uns übrigens bei unseren Untersuchungen niemals begegnet sind. Und zwar scheint es tatsächlich das Carcinom selbst, wahrscheinlich das zerfallende Carcinom zu sein, welches im Magensaft die für die Ansiedlung und Entwicklung einer Spirochätenflora geeigneten Veränderungen schafft. Daß es nicht sekundäre Folgezustände des Carcinoms, so namentlich Anacidität allein, Retention oder Milchsäurebildung sind, welche hier herangezogen werden könnten, zeigen die oben angeführten Fälle von nichtcarcinomatöser Achylie und benigner Stenose sowie das nicht strenge Nebeneinandergehen des Nachweises von Milchsäurebacillen und von Spirochäten. Bezüglich der Milchsäurebacillen, hinsichtlich welcher ja an eine Art symbiotischen Vorkommens gedacht werden könnte, geht aus den oben mitgeteilten Zahlen hervor, daß sie in vielen Fällen wohl mit den Spirochäten gemeinsam vorkommen, in einer ganzen Reihe von Fällen aber nur Spirochäten allein zu finden waren. Und gerade in diesem Umstande scheint uns ein Beweis für die biologische Bedeutung und klinische Verwertbarkeit des Spirochätenvorkommens zu liegen, ja es wäre nach den bisherigen Befunden sogar anzunehmen, daß Spirochäten konstantere Begleiter des Magencarcinoms sind als die Boas-Opplerschen Bacillen und daß dem Spirochätenbefunde daher eine noch höhere Wertigkeit beizumessen wäre. Eine wertvolle Stütze der klinischen Diagnose wird in der Trias Spirochäten, Boas-Opplersche Bacillen, Chemismus (Anacidität und Milchsäure) liegen, während der isolierte Spirochätenbefund nur ein Verdachtsmoment abgeben kann, welches aber um so mehr Berechtigung hat, in je größerer Zahl die Spirochäten auftreten, namentlich dann, wenn der Befund bei wiederholter Untersuchung ein konstanter ist. Die wiederholte Untersuchung scheint auch für die Einschätzung von Spirochäten in nichtcarcinomatös veränderten Mägen von großer Wichtigkeit zu sein, da es uns gelungen ist, zunächst positive Fälle bei Nichtkarzinomatösen bei wiederholter Untersuchung auszuschalten.

Die quantitativen Unterschiede sind aber immer solche, daß der Spirochätenbefund nicht nur an sich biologisch von Interesse sein dürfte, sondern daß ihm nach unseren Erfahrungen diagnostische Bedeutung zukommt, daß ferner die Untersuchung des nüchternen Magensaftes



auf Spirochäten in eine Reihe mit dem bekannten klinisch-mikroskopischen Untersuchungsmethoden zu stellen ist. Wir glauben somit unsere Befunde einer weiteren Nachprüfung empfehlen zu können.

Literatur.

Arnheim, Die Spirochäten bei Lungengangrän in ulcerierten Carcinomen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **59**, H. 1, S. 20. 1911. — Assmy, Zur Frage der Emetinbehandlung der Lamblienruhr. Münch. med. Wochenschr. 1914, H. 25, S. 1393. — Ball und Roquet, Spir. et affection hemorrh. gastroent. du chien. Journ. d. med. vet. **62**, 257, 1911; zit. nach Zentralbl. f. Bakteriol, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Or. **51**, 169, 1912. — Bizzozero, zit. nach Salomon. Acad. delle science di Turino 1893, Nr. 38. — Borrel, Infection vermineuse et Spirochètes chez les souris cancereuses. Compt. rend. de la soc. biol. **1**, 770, 1905. — Calkins, A Spirochete in Mouse Cancer, Spirochaeta mikrogyrata (Löwenthal) var. Gaylordi. Journal of inf. diseases **4**, 171, 1907. — Cammermeyer, Notes de pratique médicale africaine. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, H. 3, S. 84. — Carnot-Lelièvre, Sur la double ordination des cellules bordantes et l'estomac. Compt rend. de la soc. biol. **1**, 147. — Celler und Thalheimer, Bact. and exper. stud. on gastric ulcer. Journ. of exp. med. 1916, H. 23, S. 791. — Cohnheim, Über Infusorien im Magen und im Darmkanal der Menschen und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 12, 13, 14, S. 206. — Courmont, Lesieur und Marteaux, Etude anat. clinique et bacter. de nouveaux cas lyonnais d'enterite etc. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913, H. 36, S. 848; zit. nach Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. **61**, 469. — Daels, Beitrag zum Studium des Antagonismus zwischen den Carcinom-, Spirillen- und Trypanosomeninfektionen. Arch. f. Hyg. **72**, 255. 1910. — Deetjen, Spirochäten bei Krebsgeschwülsten der Mäuse. Münch. med. Wochenschr. 1908, H. 22, S. 1167. — Detre, Ein Fall von Lambliainfektion des Darmes. Wien. klin. Wochenschr. 1916, H. 32, S. 1010. — Dubosque und Lebailly, zit. nach Lebailly. — Escherich, Beiträge zur Kenntnis der Darmbakterien. Münch. med. Wochenschr. 1886, H. 45, S. 815. — Fraenkel und Leubers, Diskussion zu Simmonds. Münch. med. Wochenschr. 1900, H. 20, S. 1103. — Friedenthal, Über Spirochätenbefunde bei Carcinom und Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1906, H. 37, S. 1217. — Gaylord, Die Beziehungen von Spirochäten zum Krebs der Mäuse. Berl. klin. Wochenschr. 1908, H. 52, S. 2296. — Gerber, Über Spirochäten in den oberen Luft- und Verdauungswegen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **56**, 508, 1910. — Günther, zit. nach Kolle-Wassermann VII u. Erg.-Bd., 1913. — Hoffmann, Über eine der Weilschen Spirochäte ähnliche Zahnspirochäte des Menschen (Spir. trimerodonta) und andere Mundspirochäten. Dtsch. med Wochenschr. 1920, Nr. 10, S. 257. — Hoffmann, Über das Vorkommen von Spirochäten bei ulcerierten Carcinomen (mit Mülzer). Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 28, S. 880. — Kiolemenoglou und Cube, Spir. pall. und Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1905, H. 27, S. 1275. — Kollmer und Wagner, Über eine im Magenfundus des Hundes gefundene Spirochäte. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **78**, 383, 1916. — Kovalski, zit. nach Kolle-Wassermann VII u. Erg.-Bd. 1913. — Kraus und Prantschoff, Über das konstante Vorkommen der Spir. pall. bei Menschen und Affen. Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 37, S. 941. — Krienitz, Über das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Ca. ventr. Dtsch. med.

Wochenschr. 1906, Nr. 22, S. 872. — Kuisl, Beitrag zur Kenntnis der Bakterien im normalen Darmtraktus. Ärztliches Intelligenzblatt. Münch. med. Wochenschr. 1885, H. 36, S. 433. — Latzel, Zur Diagnostik und Symptomatologie des Magencarcinoms. Med. Klin. 1909, H. 13, S. 465. — Latzel, Über einige bakteriologische Befunde bei Magendarmerkrankungen. Med. Klin. 1910, H. 3, S. 105. — Latzel, Die Mikroorganismen des Magendarmtraktes vom Standpunkt ihres klinischen Interesses. Med. Klin. 1918. H. 6, S. 133. — Lebailly, Sur les sopirochètes de l'intestin des oiseaux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 2, 389. 1913. — Leber und Prowatzek, Bericht über medizinische Beobachtungen auf Savaii und Manona. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911, H. 13, S. 409. — Le Dantec, zit. nach Kolle-Wassermann VII u. Erg.-Bd., 1913. — Löwenthal, Beitrag zur Kenntnis der Spirochäten. Berl. klin. Wochenschr. 1906, H. 10, S. 283. — Lucet, Sur la prés. de spir. dans une cas du gostroent. hem. chez le chien. Cpt. rend. hebdom. des séances des l'acad. des sciences 1910, S. 260. — Luger, Über Spirochäten und fusiforme Bacillen im Darm, mit einem Beitrag zur Frage der Lamblienenteritis. Wien. klin. Wochenschr. 1917, H. 52, S. 1643. — Luger und Neuberger, Über Spirochätenbefunde im Magensaft bei Carcinoma ventriculi. Wien. med. Wochenschr. 70, H. 28, S. 1254. 1920. — Mayer, M., Beitrag zur Emetinbehandlung der Ruhr (Lamblienruhr). Münch. med. Wochenschr. 1914, H. 5, S. 241. — Mayer, M., Zur Symbiose von Spirochäten und fusiformen Bacillen bei geschwürigen Prozessen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1916, H. 19, S. 442. — Miller, Über eine scheinbar pathogene Wirkung der Spiroch. dent. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 348. — Moritz, Ein Spirochätenbefund bei schwerer Anämie und carcinomatöser Lymphangitis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 84, 459. 1905. — Mühlens, Vergleichende Spir. Studien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 57, 414. 1907. Mühlens und Hartmann, Über Bacillus fusiformis und Spiroch. dent. Zeitschr. f. Hyg. 55, 81, 1906. — Noguchi, Morph. charact. and nomenclat. of Leptospira. Journ. of exp. med. 1918, H. 27, Nr. 5, S. 575. — Plaut, Die Bedeutung der fusospirillären Symbiose bei anderen Erkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, H. 3, S. 115. — Pröscher, Further investigation of the spirochaeta lymphatica. New York med. journ. 1, 848. 1909. — Prowatzek, Vergleichende Spirochätenuntersuchungen. Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt 46, Nr. 1. — Provazek und Werner, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 18. 1914. — Reiner-Miller, Choleraähnliche Brechruhr mit Lamblien. Med. Klin. 1916, H. 50, S. 1307 — Regaud, Sur les spirilles parasit. des gland. gastr. du chien et du chat. Cpt. rend. des séauces de la soc. de biol. 66, 229, 617. 1909. — Rodella, Über die Bedeutung und systematische Stellung der Boas-Opplerschen Bacillen. Wien. klin. Wochenschr. 1909, H. 6, S. 201. — Rosenow und Sanford, The bact. of the stomac and duod. in man. Journ. of infect. dis. 1915, H. 17, S. 219. — Salomon, Über das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. Zentralbl. f. Bateriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 19, 433, 1896. — Schilling, V., Ein choleraähnlicher Fall von Lambliendiarrhöe. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1916, H. 14, S. 524. — Schmidt, R., Vegetationsbilder bei Magendarmerkrankungen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Chirurg. u. inn. Med. 15, 701. 1906. — Simmonds, Über Spirochätenbefunde in Ca. Münch. med. Wochenschr. 1908, H. 20, S. 1103. Biol. Abt. d. ärztl. Vereins in Hamburg. — Teisier, Richet und Schilling, zit. nach Hartmann. Die path. Protozoen 1917. — Tyzzer, A series of spontaneous tumors in mice. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 4, 85. 1906—1907. — Wenyon, Spirochätosis of mice due to Spiroch. muris und Spiroch. in the blood. Journ., Americ., of hyg. 6, 580. 1906. — White und Pröscher, Experiment. Lymphatie Spirillosis in Guinea-Pigs. Journ. of the Americ. med. assoc. 1907, S. 1898.



Über die Dauer der letal verlaufenden Diabetesfälle.

Von
K. A. Heiberg-Kopenhagen.

Schon in meinen „Krankheiten des Pankreas" (Wiesbaden 1914) wurden einige statistische Verhältnisse (Kap. 17, S. 312 usw., vgl. auch Nord. med. Arch. 1912, spez. Medizin) behandelt, u. a. die zunehmende Häufigkeit des Diabetes mellitus, die auch mit Originalzahlen belegt wurde.

Die bisher vorliegenden Zusammenstellungen über die Dauer des Diabetes sind nun zum Teil weniger umfassend, als die unten vorgelegten, teils waren sie durch die Art des Materials weit größeren Zufällen unterworfen. Die folgenden Daten stützen sich nämlich auf eine Durchsicht einer 10jährigen Periode sämtlicher letal verlaufender Fälle in allen dänischen Städten (d. w. s. 820 männlichen und 683 weiblichen). Das Material stammt vom dänischen Gesundheitsamt und den medizinalstatistischen Sammlungen des Kopenhagener Stadtarztes (die Zahlen unter dem 15. Jahr werden für sich gesondert vorgelegt werden).

Bei der Untersuchung über die beste Art der Aufstellung und Bearbeitung des Materials erschien die graphische Behandlung zweckmäßig, da man durch sie eine Ausgleichung der Ungleichheiten des Rohmaterials erreicht (wie die, daß die Zahlen sich leicht um eine „runde" Zahl herum bewegen — „ein Jahr" z. B.). Es ist abgesehen worden von 2 Fällen, die eine Dauer von über 20 Jahren hatten.

Die Angaben über eine Dauer von „mehreren Jahren" wurden prozentualiter auf die verschiedenen Gruppen von 3 Jahr Dauer und mehr verteilt.

328 Fälle waren von unbekannter oder nicht angegebener Dauer; diese waren jedoch über alle Altersklassen gleichmäßig verteilt.

Im wesentlichen hat es sicher seine Richtigkeit mit dem Vorkommen vieler Fälle von kurzer Dauer; sie repräsentieren jedoch je nach dem Alter recht verschiedene Krankheitsbilder, da die Wichtigkeit der Komplikationen für den Verlauf im höheren Alter zunimmt; aber eine späte Diagnose macht sich freilich auch öfters geltend.

Die Dauer der letal verlaufenen Diabetesfälle in Jahren angegeben (25, 50, 75, 100% der letal verlaufenen Diabetesfälle waren innerhalb folgender Jahresräume abgeschlossen):



Altersklassen	Prozent der Fälle 25%	50%	75%	100%
Männer:				
15—30	$^1/_2$ Jahr	$1^1/_4$ Jahr	$2^1/_2$ Jahr	15 Jahr
31—50	$1^1/_2$ „	3 „	$4^1/_2$ „	20 „
51 u. darüber	$1^3/_4$ „	$4^1/_4$ „	9 „	20 „
Weiber:				
15—30	$^3/_4$ Jahr	$1^1/_4$ Jahr	$2^1/_2$ Jahr	10 Jahr
31—50	1 „	2 „	$3^3/_4$ „	15 „
51 u. darüber	$1^1/_2$ „	$3^1/_2$ „	$7^1/_4$ „	20 „

Man erkennt, wie weit größer die Dauer in den höheren Altersklassen ist, und ferner ist ersichtlich, daß sie größer für Männer als für Frauen ist.

Die größere Dauer in den höheren Altersklassen findet sich übrigens bei anderen chronischen Krankheiten von ganz verschiedenem Charakter wieder.

Daß die Dauer bei Männern länger als bei Frauen war, wäre möglicherweise so zu erklären, daß die Aufmerksamkeit bei Männern früher auf die Krankheit hingelenkt wird, indem viele Fälle erst bei Untersuchung für eine Lebensversicherung entdeckt werden: es handelt sich ja dabei meistens um männliche Fälle, und diese haben daher vor den weiblichen die Chance der zeitigen Konstatierung voraus; es sind das in der Regel schwache Fälle mit einer vorläufig sehr schwachen Entwicklung (vgl. Verf.: l. c. S. 264—265).

(Aus dem pathologischen Institut des städt. Krankenhauses im Friedrichshain-Berlin [Prosector: Prof. Dr. L. Pick].)

Über einige besondere Befunde am Ruhrdarm.

Von

Dr. **Alfred Lewin,**

Assistenzarzt.

Mit 4 Abbildungen im Text.

Die Kenntnis der pathologischen Anatomie der Ruhr wurzelt in den Untersuchungen von Virchow[1]) (1870/71) und Heubner[2]) (1874). Die Arbeiten dieser Autoren schildern unter gleichzeitiger Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen Art und Wesen der Ruhrerkrankung in so meisterhafter Form und teilen die verschiedenen Stadien der Erkrankung nach so wohl begründeten Gesichtspunkten, daß sie in vielem bis auf den heutigen Tag maßgebend geblieben sind. Danach ist es kaum zu verwundern, daß auch die jüngsten im ganzen sehr ausgedehnten pathologisch-anatomischen Kriegserfahrungen keine Änderung an der pathologisch-anatomischen Schilderung dieser Krankheitsbilder brachten, ja ,,es hat kaum ein pathologischer Anatom in der durch den Krieg ausgelösten Ruhrfrage das Wort genommen; vielmehr hat sie fast ausschließlich klinische und bakteriologische Veröffentlichungen gezeitigt" [C. Hart[3])]. Einen breiteren Raum nimmt in unserer pathologisch-anatomischen Ruhrliteratur der letzten Jahre wohl allein die Frage der Colitis cystica und ihre Beziehung zur Ruhr ein.

Auch das, was abgesehen von den Darmbefunden über die pathologisch-anatomischen Veränderungen anderer Organe bei der Ruhr zu sagen wäre, ist — wenigstens soweit nicht rein zufällige Kombinationen in Frage kommen — sehr gering. Das ,,einzig Interessante" an der Ruhrleiche ist, wie Hart sagt, der Darm, während die Nichtbeteiligung der übrigen Organe fast charakteristisch für diese Erkrankung ist.

1) Virchows Archiv **52**, 1 (auch **5**); auch Charité-Annalen **2**.

2) v. Ziemssens Handbuch Bd. II, 1 (hier auch ausführliche Angaben der älteren Literatur).

3) Med. Klin. 1918, Nr. 20, S. 488.



Immerhin haben neuerdings H. Jaffé und H. Sternberg[1]) auf eine eigenartige vakuoläre, hydrophische Degeneration der Epithelien der Niere als eine häufigere Begleiterscheinung chronischer Ruhrerkrankung verwiesen.

Das mir selbst vorliegende pathologisch-anatomische Ruhrmaterial umfaßt nicht weniger als 568 Sektionen von bacillärer Ruhr, die Prof. Dr. L. Pick als Oberstabsarzt und Armeepathologe während des Feldzuges an der Westfront vorgenommen hat. Und zwar handelt es sich bei diesem von mir berücksichtigten Material lediglich um die reinen, nicht irgendwie mit Typhus, Paratyphus oder gelegentlich auch mit Amöbenruhr kombinierten Fälle. Ausgedehnte und systematische bakteriologische Untersuchungen am Leichendarm, die im Laboratorium des beratenden Hygienikers der nämlichen Armee, Generaloberarzt Dr. Kiessling (†), von ihm und besonders von seinem Assistenten, Oberarzt Dr. R. Frenzel, vorgenommen wurden, ergaben Ruhrerreger (Shiga-Kruse, Flexner- oder Y-Bacillen) in 42% aller dieser Fälle. Ich habe bei der Zusammenstellung dieses umfänglichen pathologisch-anatomischen Materials, das in großer Ausdehnung hat konserviert werden können, mich wesentlich auf den Darm beschränkt und möchte einige besondere Befunde hier besprechen.

I. Einteilung des Materials.

Was zunächst die Gruppierung der Fälle nach dem klinisch-anatomischen Verhalten des Darmtraktus betrifft, so gelange ich zu folgender Einteilung:

I. Akute und subakute Ruhr:
  A. Katarrhalische Ruhr
    a) in Form des einfachen (schleimigen) Katarrhs;
    b) mit serös-eitriger oder fibrinös-eitriger Exsudation.
  B. diphtherisch-ulceröse Ruhr
    a) mit reiner Verschorfung;
    b) mit Verschorfung und Ulceration.

II. Chronische Ruhr.

Zu Gruppe I, A zählen 23 Fälle, zu Gruppe I, B 350 Fälle, zu Gruppe II 195 Fälle unserer Beobachtung.

Relativ einfach und einheitlich ist die anatomische Erscheinungsform der katarrhalischen Form mit der akuten Hyperämie und ödematösen Schwellung der Schleimhaut, mit eventueller oberflächlicher Ausscheidung einer abziehbaren schleierartigen Membran und mit ödematöser oder ödematös-eitriger Durchtränkung bis in die Tiefe der Submucosa. Um so wechselnder und reichhaltiger an Variationen der

[1]) Virchows Archiv **227**, H. 3. 1920.

Erscheinung sind die beiden anderen Ruhrformen. Ich nenne unter Hinweis auf die oft zitierten Schilderungen Virchows und Heubners die vielfach beschriebenen Bilder der Verwandlung des gesamten Dickdarms in ein starres Rohr; die gleichmäßige oder unterbrochene Auskleidung mit feinen kleieförmigen oder mit größeren in Form von Strickleitern oder Inseln oder unregelmäßigen Platten angeordneten Schorfen von bräunlich-gelblicher bis grünlich-schwärzlicher Färbung; komplizierende Blutungen, Absceßbildungen und mehr oder minder tiefgreifende Ulcerationen, die die Bilder in vielfältigem Wechsel gestalten. Eingehende Schilderungen in dieser Richtung erübrigen sich hier.

II. Über die Beteiligung des Dünndarms, des Meckelschen Divertikels und der Appendix bei der Bacillenruhr.

Hier muß ich Hart widersprechen, wenn er die Lokalisation der Ruhr allzu ausschließlich in den Dickdarm verlegt, so daß „nur in seltenen Fällen nur der allerunterste Dünndarmabschnitt befallen ist“. Der Ruhrprozeß, auch wenn er sich vorwiegend im Dickdarm abspielt, kann sich oft genug auf das Ileum, ja sogar weit hinauf selbst bis gegen das Jejunum erstrecken. Das zeigt unser Material, in dem, abgesehen von der stets vorhandenen geringen Rötung der Schleimhautgefäße, der Dünndarm 192 mal, d. h. in 34%, also in einem Drittel aller Fälle an der intensiven Erkrankung teilgenommen hat, und zwar nicht nur in seinen untersten Partien, sondern bis zu 2 m oberhalb der Klappe und selbst höher hinauf. Freilich konnte eine Ruhrerkrankung, die sich nur im Dünndarm abspielt, nicht beobachtet werden, wie sie in einem Falle von G. B. Gruber und A. Schädel[1]) mitgeteilt wurde. Im übrigen aber gleichen die Veränderungen im Ileum durchaus denjenigen des Dickdarms. Sind auch die Ulcerationen viel seltener, so wird doch häufig weit hinaufreichende düsterrote Verfärbung und mächtige ödematöse Schwellung der Mucosa bzw. der ganzen Darmwand sowie ausgedehnte Verschorfung mannigfaltigster Art, mit oder ohne Schwellung der Peyerschen Haufen getroffen. Ich nenne aus unserem Material z. B. Section 445/1917:

„Dünndarmwand bis 60 cm über der Klappe verdickt und steif. Mucosa diffus grau-gelblich verschorft. Graugelbliche, festhaftende Schorfe nach oben hin abnehmend, dort nur auf queren Falten der Mucosa. 60 weitere Zentimeter nach oben finden sich kleienförmige Schorfe, dann keine mehr. Starke Schleimhautinjektion bis 180 cm über der Klappe.“

Ferner Section 1354/1918 mit noch schwererer Veränderung:

„Mäßig ausgesprochene schiefrige Pigmentierung im oberen Dünndarm. 120 cm oberhalb der Klappe beginnt Bildung querer Falten; auf deren Höhe finden sich feine, gelbgraue, schorfige Auflagerungen, die sich verhältnismäßig leicht ab-

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 957.

streifen lassen. Auch zwischen den Falten Schorfe. Von hier nach abwärts zur Klappe ist die Schleimhaut ziemlich stark verdickt, blaß-weißlichgelblich, von zahlreichsten linsengroßen und größeren, oberflächlichen Geschwüren bedeckt. Die letzten 20 cm bis zur Klappe zeigen weniger reichliche Geschwürsbildung. 90 cm oberhalb der Klappe ein daumendickes, 8 cm langes Meckelsches Divertikel, dessen Schleimhaut frei ist. Nur am Eingang zum Divertikel finden sich feine, schorfige Auflagerungen."

Ebenso wie in diesem Falle ist in einer ganzen Reihe anderer bei Dünndarmbeteiligung das Meckelsche Divertikel immer frei von der Erkrankung befunden worden.

Auch die Appendix zeigt, selbst bei schwerstem Betroffensein des Coecum, abgesehen von mehr oder weniger starker Schleimhautrötung, nur in überaus vereinzelten Fällen Verschorfung; in unserem Gesamtmaterial nur 2 mal! Dabei wurde, wo auch nur Verdacht auf eine makroskopisch nicht deutliche Schorfbildung bestand, stets die mikroskopische Kontrolle herangezogen, so daß dieses Ergebnis die sicherste Grundlage besitzt. In diesem Punkt besteht also eine bemerkenswerte Gegensätzlichkeit zum Typhus und zur Tuberkulose. Sofern bei diesen Affektionen eine starke Beteiligung des Coecums am Prozeß vorliegt, ist auch der Wurmfortsatz so gut wie regelmäßig in die Veränderung einbezogen. Man erinnere sich der Fälle, in denen nach der unter der Fehldiagnose der „akuten Appendicitis" vorgenommenen Appendektomie aus dem anatomischen Verhalten des Wurmfortsatzes der Typhus erkannt wird.

III. Zur Frage der „Colitis cystica".

Nicht selten fallen am Ruhrdarm mehr oder minder zahlreiche, mit glasigen, sagoartigen oder eitrigen Massen gefüllte Cystchen auf. Waren sie doch in unserem Material der chronischen Ruhrfälle in nicht weniger als 56 mal unter 195 Fällen vorhanden, d. h. in 28,7% aller chronischen Ruhrdärme. Die Bezeichnung dieser Zustände als „Colitis cystica" stammt von Virchow. Ich zitiere hier einige unserer Protokolle:

Sektion 789/1917: „Im queren Grimmdarm ganz vereinzelte kaum mehr als linsengroße flache Geschwürchen mit eitrigem Grund und leicht geröteter Umgebung. Aus nicht seltenen kleinen, etwas vortretenden Eiterpunkten der Schleimhaut quillt auf Druck dicker Eiter, bei oft geröteter Umgebung der Eiterpünktchen. Wie Einschnitte zeigen, haben hier öfters bis fast erbsengroße glattwandige Eiteransammlungen die Schleimhaut abgehoben. An anderen größeren mehr zackigen Geschwüren ist der Grund glatt, gereinigt, daneben wölben sich kleine transparente Cystchen buckelartig vor. Eiterpünktchen und Cystchen auch reichlich im absteigenden Grimmdarm und römischen S. Im römischen S. einige, den Taenien in ihrer Richtung entsprechende Geschwüre mit glattem Grund und zackigen nicht unterminierten Rändern."

Sektion 764/1917: „Im Blinddarm Schleimhaut kaum gerötet; auf diesem Grunde linsengroße schiefrige Fleckchen mit feinen Geschwürrestchen. Übrige Dickdarmschleimhaut geschwollen, durchfeuchtet, bei nur geringer Rötung. Im



aufsteigenden Grimmdarm verstreute halblinsengroße grauliche oder gelbliche cystenartige Bildungen mit schiefriger Umgebung, nebst linsengroßen flachen zackigen Geschwüren mit schiefrigem Grund. Ähnliche Befunde im queren Grimmdarm. Die kleinen cystenartigen Gebilde bilden scharf begrenzte Höhlen und entleeren teilweise auf leichten Druck Eiter. Die Ränder der feinen Austrittsöffnung blähen sich bei der Überspülung mit dem Wasserstrahl. Gelegentlich bis doppeltbohnengroße Schleimhautdefekte und Unterminierungen. Im übrigen Dickdarm immer die gleichen, wenn auch verstreuten (im Mastdarm sehr spärlichen) Befunde. Eine Anzahl der kleinen Cysten ist tautropfenartig durchsichtig, mit klarem Inhalt versehen."

Der Sitz dieser kleinen cystischen Gebilde im Ruhrdarm ist durchaus nicht einheitlich. Einmal sind sie vorwiegend im Rectum zu finden, ein anderes Mal nur im Coecum und wieder in anderen Fällen im gesamten Dickdarm diffus verstreut. Nicht selten erreichen sie Linsengröße. Ihr Inhalt ist klar oder eitrig, in vereinzelten Fällen ist er auch etwas blutig.

Nach Virchow stehen die glasigen Cysten immer in Beziehung zum katarrhalischen Stadium der Ruhr, worauf vor ihm schon Vogt aufmerksam gemacht hatte. Virchow führt sie auf eine Schleimretention in zusammengeflossenen erweiterten Lieberkühnschen Krypten zurück.

Sofern der Inhalt der Cystchen klar, schleimig oder gallertig sich darstellt, steht er in engster Beziehung zu der klinisch-praktischen Streitfrage nach der Herkunft der im Stuhl bei Ruhr auftretenden seit langem bekannten sagoartigen Schleimklümpchen. Bamberger unter den alten Autoren und neuerdings wieder M. Löhlein[1]) identifizieren diese Schleimklümpchen mit dem gallertig-schleimigen Inhalt jener Cysten, während Virchow sie als veränderte Amylumkörperchen auffaßt. J. Orth[2]), der diese Frage eingehender erörtert (l. c. S. 686/87), möchte neuerdings die Möglichkeit eines doppelten Ursprungs gelten lassen.

Freilich ist nun Art und Genese dieser Cysten im rein anatomisch-histologischen Sinne noch keineswegs sichergestellt. Hatte Heubner ebenso wie die Prager Schule die kleinen Höhlchen aus eingeschmolzenen (vereiterten) Follikeln hervorgehen lassen, so vertritt Virchow energisch den eben genannten gegenteiligen Standpunkt der drüsig-epithelialen Genese.

Löhlein hat (l. c.) durch ausgedehnte histologische Untersuchungen einen besonderen Gesichtspunkt in die Erörterung der Frage nach der Herkunft dieser Cystchen getragen. Ich möchte daher seine Beschreibung und Deutung hier wiedergeben:

„Die Dickdarmschleimhaut zeigt eine nahezu gleichmäßige Zerstörung der dem Lumen zugewandten Teile der Drüsen, während deren Fundusteil allenthalben mehr oder weniger verbreitert, oft auch erweitert und sehr häufig verästelt ist. Unregelmäßig in der Schleimhaut verstreut, finden sich kugelige oder eiförmige

[1]) Med. Klin. 1917, Nr. 6 und folgende.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 29.



Hohlräume, bis zur Muscularis mucosae reichend und offenbar durch cystische Erweiterung von Drüsenschläuchen, vielleicht auch durch Konfluenz erweiterter Drüsen entstanden. In der Submucosa aber finden sich ungemein reichlich, bald durch einen schmalen, von Drüsenschläuchen gebildeten Hals, bald durch eine mehr oder weniger weite Öffnung frei mit den Darmlunen kommunizierend, kleinste und bis kirschkerngroße, kugelige oder ovale, zuweilen auch etwas unregelmäßig verzogene, im allgemeinen scharf begrenzte Cystadenome, die vielfach bis zur inneren Muskelschicht reichen. Viele von ihnen weisen einen guten Erhaltungszustand und typischen Bau auf: ihre peripheren Teile werden von weiten, vielfach verästelten, im großen und ganzen radiär angeordneten Drüsenschläuchen mit spärlichem Zwischengewebe gebildet; nach dem Zentrum zu werden die Lumina weiter und weiter, durch große Mengen von Schleim, der hier angehäuft wird. Die Drüsenschläuche hängen kontinuierlich mit solchen der Mucosa zusammen. Viele von diesen Cystadenomen zeigen mehr oder weniger weitgehende Veränderungen: so Untergang der Drüsenschläuche bis auf spärliche Reste oder Beimengung großer Mengen von Eiterkörperchen zu dem von Schleim und desquamierten, kugeligen Epithelzellen gebildeten Inhalt. Hier und da findet man erbsengroße, unscharf begrenzte Eiterherde, die keine Spur von Drüsen mehr enthalten, aber zweifellos auch aus untergegangenen Schleimcysten bzw. „Cystadenomen" hervorgegangen sind, wie der Befund spärlicher Drüsenreste an der Peripherie anderer ähnlicher Herde zu beweisen scheint."

Aus allen möglichen Übergängen erkennt Löhlein, daß diese kleinen „Cystadenome", die Lieberkühnschen Krypten entstammen, die engste syntopische Beziehung zu den in die Submucosa eingelagerten Lymphfollikeln haben. Jedenfalls stellt ein Teil der makroskopischen Hohlgebilde nicht einfache Dilatationscysten, sondern Cystadenome dar, und weiter können diese Cystadenome durch Vereiterung und Aufbruch zu sinuösen Absceßhöhlen werden, wie wir sie in kleiner und größerer Form überaus reichlich in unseren eigenen Fällen sehen. Löhlein findet auch bei kleinsten sog. „follikulären" Geschwüren stets eine Auskleidung mit Drüsenepithelien, während umgekehrt selbst bei weitgehenden Nekrosen gerade die Lymphfollikel stets unversehrt von ihm getroffen wurden; er steht darum der Existenz follikulärer Ulcera, die unmittelbar aus den Lymphknötchen hervorgehen, ablehnend gegenüber.

Weiterhin hat unter kritischer Beleuchtung der Löhleinschen Arbeit J. Orth (l. c.) ausführlich die Entstehung der Colitis cystica und ihre Beziehungen zur Ruhr, für die sie durchaus keine spezifische Veränderung darstellt, besprochen.

Orth unterscheidet die Colitis cystica superficialis und profunda. Erstere entspricht einfachen Retentionscysten in der Mucosa, die von den Lieberkühnschen Krypten stammen. Sie kommt in jedem Lebensalter bei chronischen Darmkatarrhen vor, auch bei solchen, die keinerlei Beziehung zur Ruhr haben. Diese mehr gleichmäßigen kleinen Cysten sind in ihrem Sitz stets auf die Schleimhaut beschränkt, wenn sie auch etwas gegen die Submucosa vordrängen und die Muscularis der Schleimhaut dabei vor sich herschieben können. Die zweite Gruppe von Cysten läßt Orth aus neugebildeten typischen Drüsen hervorgehen, da sie nur in der Submucosa sich finden, in der es normalerweise epitheliale drüsige Formationen nicht gibt. Sie öffnen sich durch die Muscularis mucosae hindurch in das Darmlumen. Orth schließt daraus auf ihre

genetische Beziehung zu den präformierten Schleimhautkrypten, die bei chronisch-geschwürigen Prozessen unabhängig von den lymphatischen Apparaten nach Durchbruch der Muscularis mucosae in die Submucosa vorgewuchert sind. Oder aber sie entstehen aus Drüsen, die von vornherein innerhalb der Lymphknötchen in die Tiefe der Submucosa eingebettet sind und gleichsam Mißbildungen „atavistischer" Art darstellen. Endlich können tiefe Cysten durch sekundäre Epithelisierung von tiefen sinuösen Hohlgeschwüren — übrigens nicht bloß dysenterischen — entstehen; bei der Epithelisierung erfolgt auch eine Bildung neuer Krypten. Ob diese Geschwüre bei der Ruhr auf der Grundlage der Lymphknötchen entstehen, läßt Orth dabei unentschieden[1]). Jedenfalls entsprechen alle diese tiefen Cystenformen der Colitis cystica im Sinne Virchows. Von anderen Autoren, wie z. B. E. Kaufmann (Lehrbuch der pathol. Anatomie, 6. Aufl., S. 491) wird die Genese der tiefen Cysten anscheinend ausschließlich auf die sekundäre Epithelisierung der genetisch regelmäßig an die Lymphknötchen gebundenen Follikularabscesse und Geschwüre zurückgeführt.

Produzieren die Drüsen der Höhlenwand Schleim, so liegt dieser in der Höhle als sagoartige Masse. Orth läßt diesen Modus als solchen für die Entstehung der „Sagoklümpchen" im Ruhrstuhl durchaus gelten, ganz unbeschadet der besonderen Art der Bildung der Cystchen selbst.

Das Ergebnis unserer eigenen Untersuchungen zu dieser Frage sei an dieser Stelle kurz dahin zusammengefaßt, daß es sich den Befunden namentlich Löhleins, aber auch denen Orths in vielen Beziehungen nähert, einmal insofern, als in unseren Ruhrdärmen Follikulargeschwüre im Sinne vereiterter oder nekrotisch gewordener und eitrig ausgelöster Lymphknötchen keine nennenswerte Rolle spielen, ebensowenig wie die oberflächliche Form der kleinen Cystchen; als ferner die größeren tief in die Submucosa vordringenden Cysten sich als Cystadenome darstellen, die in ihrem Beginn teils eine sichere Beziehung zu den tiefgelagerten Lymphknötchen („atavistische" Drüsenverlagerung im Sinne Orths) erkennen, teils diese vermissen lassen. Für diese letzteren Fälle ist die Annahme der direkten atypischen Vorwucherung der Krypten in die Submucosa mit Durchbrechung der Muscularis mucosae unter dem Einfluß des chronisch-entzündlichen Reizes sicherlich einleuchtend. Beweisende Bilder einer sekundären Epithelisierung von „nodulären" Geschwüren, inbesondere von solchen, die primär auf dem Boden der Lymphknötchen entstanden und zumal bis zur Bildung „tiefer Cysten", haben wir nicht gefunden. Immerhin möchten wir die Möglichkeit von Vorgängen dieser Art im Anschluß an Orth offen lassen.

[1]) Auf die Erwiderung Löhleins gegen die Orthschen Ausführungen, in denen Löhlein an seiner Auffassung und Deutung festhält (Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 33) sei hier nicht näher eingegangen.



IV. Atonische und Dilatationszustände des Ruhrdarms.

Ich komme nun zu einer weiteren Besonderheit des Ruhrdarms, die auch vereinzelt schon in der Literatur, so von Schittenhelm[1]) und Goldschmid[2]) kurz erwähnt bzw. demonstriert worden ist, nämlich zu den atonischen und Dilatationszuständen. Aus unserem auch in dieser Beziehung sehr ergiebigen Material will ich nur einige Fälle herausgreifen. Sie lehren, daß nicht nur eine allgemeine Erweiterung des Darmlumens vorhanden sein kann mit entsprechender Verdünnung der Wand, sondern daß auch diese Dilatationen des Ruhrdarms sich an verschiedenen Stellen ganz willkürlich auf die Darmabschnitte verteilt, sei es in kleinen Strecken, sei es über größere Längen ausgedehnt, vorfinden. Solche partielle Erweiterungen machen dann plötzlich wieder dem normalen Darmlumen Platz und können sich mehrfach wiederholen. Besonders auffallend dabei ist, daß diesen erweiterten Stellen durchaus nicht immer die durch die Ruhr anatomisch am schwersten geschädigten Abschnitte entsprechen und daß die Erweiterungen oft geradezu monströse Ausdehnung annehmen.

Als Beispiel des gleichmäßig dilatierten Darmes diene Section 1828/1918.

Sie betrifft einen 20jährigen Landsturmmann, der viele Wochen lang in den verschiedensten Lazaretten wegen Stuhlverstopfung behandelt worden war; sie hielt oft 6—8 Tage lang an. Der Mann kam unter der Diagnose „Hirschsprungsche Krankheit“ oder „tuberkulöse Peritonitis“ auf den Sektionstisch. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle war die schon klinisch festgestellte außerordentliche Erweiterung des ganzen Kolons höchst auffällig. Die inneren Organe waren, abgesehen von broncho-pneumonischen Herden in den Lungen und parenchymatöser Degeneration des Herzmuskels nicht auffallend verändert. Der Befund des Verdauungstraktus war folgender: Magenschleimhaut im ganzen blaß, dünn. Im Blindsack diffuse Rötung mit zahlreichen kleinen Blutpunkten. Dünn- und Dickdarminhalt ist gelblich, dünnflüssig, die Dünndarmschleimhaut blaß, bei ganz geringem Ödem der Wand, nur ab und an fleckweise gerötet. In geröteten Bezirken des Ileums sind die Peyerschen Haufen teilweise ausgespart. 40 cm oberhalb der Klappe beginnen vereinzelte seichte Schleimhautdefekte mit zackigem Rand. 5 cm oberhalb der Klappe kleine, wie ausgestanzte, etwas tiefere Schleimhautgeschwüre, gelegentlich mit geröteten Rändern. Appendix an der Spitze obliteriert. Lymphdrüsen am Blinddarm erbsengroß.

Der gesamte Grimmdarm, besonders aber im queren und absteigenden Teil, ist stark erweitert. Wenn auch leichte Schwankungen im Grade der Dilatation bestehen, so beträgt doch der Umfang in den genannten Partien meist um 20 cm. Die Schleimhaut ist im allgemeinen blaß, besetzt mit zahlreichen kleinen und größeren, verschieden geformten, aber stets bis auf die Quermuskulatur greifenden Geschwüren, die vielfach an den Verlauf der Taenien sich sichtlich anschließen. Die ganze Wand des queren und absteigenden Grimmdarms ist sehr morsch und zundrig. Nur am Übergang des Colon descendens zum römischen S. erscheint das Darmlumen etwas enger. Hier sehr wenige oberflächliche Geschwüre.

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 471.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 2381.



Die darauf folgende Flexur ist wieder stark erweitert und zeigt der im Grimmdarm geschilderten entsprechende Geschwürbildung; Mastdarm ohne besondere Veränderungen.

Partielle Dilatationen, unterbrochen durch eine kurze Strecke normaler Lichtung zeigt Sectionfall 932/1917.

Der Befund wurde bei einem italienischen Kriegsgefangenen erhoben, der nur 4 Tage im Lazarett unter der Diagnose „allgemeine Kachexie" behandelt worden war. Die Sektion ergab außer brauner Atrophie des Herzens und Stauungsnieren folgenden Darmbefund: Dünndarminhalt grau-grünlich, schleimig. Dünndarmschleimhaut glatt, nicht verdickt, teils schiefrig, teils kadaverös-mißfarbig. Appendixschleimhaut schiefrig, sonst frei. Im Dickdarm graubrauner, schleimiger Kot. Im aufsteigenden Kolon ist die Schleimhaut etwas injiziert, glatt, bei mäßig starker sulziger Durchtränkung. Von der rechten bis zur linken Flexur ist die Schleimhaut verdickt, stark gefaltet; auf der Höhe der Falten gelbe, nicht leicht abstreifbare Schorfe. In der Gegend der linken Flexur eine bedeutende Erweiterung des Darmlumens. Hier enthält die im allgemeinen blaßgraue Schleimhaut eine Anzahl zackiger oberflächlicher Geschwürchen. Darmumfang an der Stelle größter Erweiterung 18 cm. Gegen den absteigenden Grimmdarm hin folgt ziemlich schnelle trichterförmige Abnahme der Dilatation und ein 9 cm langer nicht erweiterter Abschnitt (Darmumfang 5,5 cm). In diesem auf der Schleimhaut sehr reichliche, unregelmäßig gestaltete, oberflächliche Geschwürchen mit zackigen Rändern. Im Anschluß daran wiederum ziemlich schnelle Erweiterung des Darmrohrs auf den Umfang wie oberhalb; hier ist die gelbliche Schleimhaut mit sehr zahlreichen, zum Teil geröteten, zum Teil graugelblichen, feinschorfig begrenzten Geschwürchen übersät. Auch dieser erweiterte Abschnitt gehört noch dem absteigenden Grimmdarm an, so daß dieser im Ganzen ein sanduhrähnliches Aussehen (vgl. Abb. 1) besitzt. Im römischen S und Mastdarm wiederum reichliche Schorfbildung auf der Höhe parallel verlaufender Falten. Die Schleimhaut dazwischen ist auffallend blaß.

In dieser Richtung der nach Länge und Umfang mehr oder minder ausgedehnten Dilatationen ist unser Material sehr reich an Variationen. Ebenso wie es nicht gerade selten ist, bei unseren Ruhrveränderungen des Dünn- wie des Dickdarms, daß die schorfigen und geschwürigen Prozesse ganz plötzlich aufhören und erst nach einer kürzeren oder längeren Strecke ganz unveränderter Mucosa an einer viel tieferen Stelle wieder einsetzen oder daß gelegentlich der dysenterische Prozeß überhaupt nur an einer einzigen engumgrenzten Stelle des Dickdarms sich findet, wie auch vereinzelt von anderer Seite bereits berichtet wurde, so können auch multiple Dilatationen erkrankter Darmabschnitte immer wieder mit normalen Stellen abwechseln oder, was noch auffallender ist, es zeigt sich im Verlauf des Dickdarms in einem verschorften oder geschwürigen Abschnitt plötzlich eine scharf umgrenzte kugelige oder nach beiden Seiten trichterförmig ausgezogene aneurysmaartige Erweiterung und sonst keine weitere Veränderung in der Lichtung des ganzen Darmtraktus.

Ein Fall (Sektion 1754/1918) verdient wegen der ungeheuren Aus-



dehnung der Gestaltsveränderung des Darmes noch besonders erwähnt zu werden.

Ein 41jähriger deutscher Soldat lag 3 Wochen an „ruhrartiger Darmerkrankung" im Lazarett, als er unter den Erscheinungen akuten Herztodes ad exitum kam. Bei der Autopsie fand sich graugelblicher, schleimiger Dünndarminhalt; die Peyerschen Haufen waren punktförmig dunkel pigmentiert. Im untersten Ileum häufige verstreute Schleimhautrötungen und große deutliche

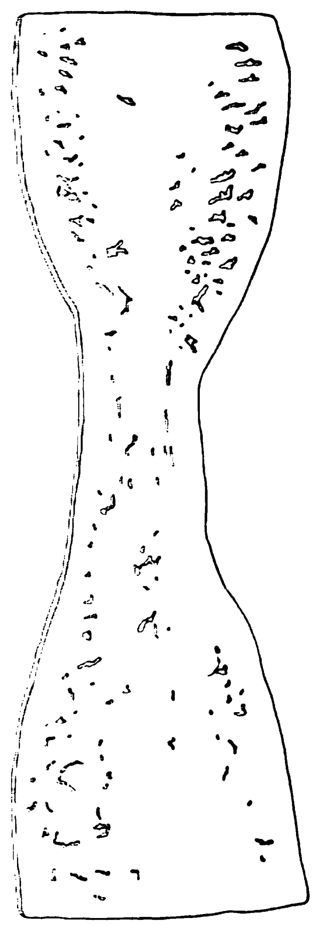


Abb. 1. Sanduhrförmige Dilatation der Colon descendens bei chronischer ulceröser Ruhr. Sektion 982/1917. Skizze auf ca. 1/4 verkleinert.

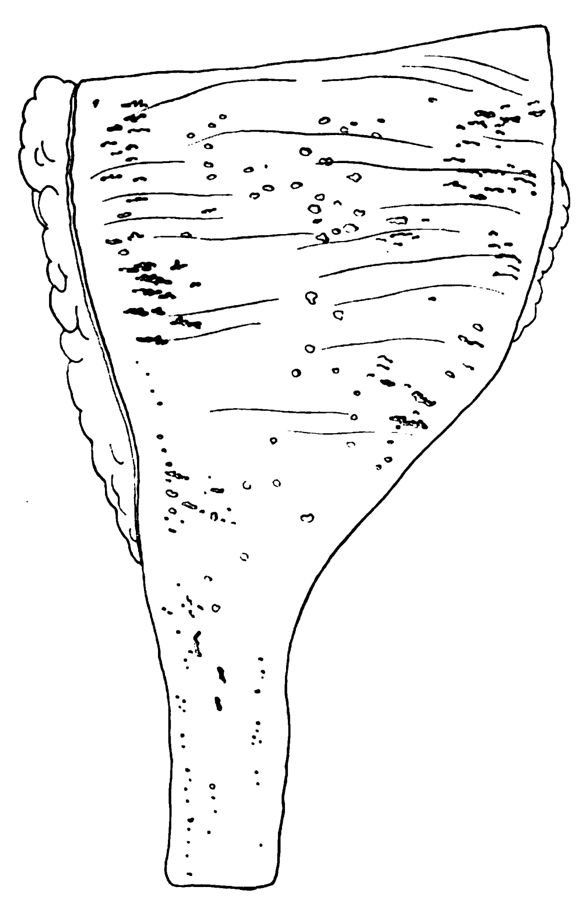


Abb. 2. Monströse Erweiterung des Quercolon, gegen die Pleura coli sinistra plötzlich abnehmend, bei chronischer Ruhr. Sektion 1754/1918. Skizze auf ca. 1/4 verkleinert.

Lymphknötchen. Die Wurmfortsatzschleimhaut glatt, unbedeutend schiefrig. Lymphknoten am Blinddarm bis bohnengroß, auf dem Durchschnitt graurot, feucht. Im Dickdarm große Mengen graugelblich breiigen Inhalts. Die Schleimhaut im Blinddarm, aufsteigenden und queren Grimmdarm bietet ein sehr gleichmäßiges Bild. Es finden sich ausgedehnte flache zackige, vielfach quergestellte, aber auch gelegentlich den Taenien folgende, zusammenfließende Geschwüre mit gelblichem, im allgemeinen glattem Grund. Die noch erhaltene Schleimhaut ist stark verdünnt, überall schiefrig, bis zu den dunkelsten Tönen, die Wand ist



morsch, das Lumen vom Blinddarm ab außerordentlich erweitert. Die Erweiterung erreicht im Querkolon einen geradezu monströsen Grad. Der aufgeschnittene Darm mißt hier 22,5 cm. Im Bereich dieser Partie liegt die Ringmuskulatur mit ihrer charakteristischen Streifung vielfach frei. An der linken Flexur findet die Erweiterung ganz plötzlich ihr Ende (Abb. 2). Der erweiterte Teil spitzt sich trichterförmig zu und geht dann in das gleichmäßige Rohr des überhaupt nicht dilatierten Colon descendens über. Die Schleimhaut ist von hier an glatt, schiefrig fleckig, zum Teil tintenfarbig und zeigt nicht selten vernarbende alte Geschwüre. Dabei ist die Darmwand dick und derb. In der untersten Flexur und im Mastdarm wiederum Ulcerationen, daneben auch frische festhaftende grauliche Schorfe auf der Schleimhautoberfläche.

Die klinische Bedeutung der geschilderten, keineswegs seltenen und in Sitz, Form, Umfang und Ausdehnung über das Darmrohr, wie gezeigt, mannigfach variablen Erweiterungszustände ist klar. Sie entstehen als Folge der entzündlich-ulcerösen Schädigung der Darmwand, zumal der Muskelhaut, und durch die Dilatation und Ausdehnung als solche wird wiederum im Circulus vitiosus insbesondere die Muskelhaut noch mehr angegriffen. So folgt notwendigerweise Aufstauung des Darminhalts und schwere Obstipation. Sicherlich wird auch die Intensität der entzündlichen Vorgänge an der Darminnenfläche und innerhalb der Darmwand durch die Aufhäufung des infektiösen Materials nur begünstigt.

Es gelingt zweifelsohne, die verschiedenen Formen der Dilatation bzw. Atonie des Ruhrdarms auch auf röntgenologischem Wege darzustellen.

V. Zur Frage der Darmwandgangrän und der Peritonitis bei Ruhr.

Völlige Nekrose oder Gangrän der Schleimhaut oder über diese hinaus der ganzen Darmwand — man vergleiche die Mitteilungen von Herxheimer[1]), Schittenhelm (l. c.), A. Schmidt und R. Kauffmann[2]) — haben wir in bakteriologisch reinen Ruhrfällen nicht beobachtet, wohl aber beim Zusammentreffen von Ruhr und Paratyphus. Diese Befunde sollen an anderer Stelle gewürdigt werden. Bei reiner Ruhr kommt es, wie schon Heubner betont hat, wohl deshalb nicht zur völligen Gangrän des Darms, weil die Patienten bei diesen schweren Fällen bereits vorher ad exitum kommen. Wir halten es für außer Zweifel, daß beim Vorkommen der „Ruhrgangrän" allgemein die Sekundärinfektion eine große Rolle spielt. In diesem Sinne hat auch Nauwerck mit vollem Recht die von ihm demonstrierten einschlägigen Befunde als wohl nicht für Ruhr spezifisch, d. h. als eben nicht allein durch den Ruhrerreger verursacht angesehen.

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 10, S. 358.
[2]) Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 23, feldärztl. Beilage.



Als sehr seltene Komplikation bei Ruhr wird die eitrige Peritonitis genannt. Sie kommt sowohl bei den makroskopisch durchgebrochenen Ulcerationen wie bei anscheinend nicht perforierter Darmwand vor. Schmidt und Kauffmann berichten von Darmperforationen in 8 Ruhrfällen, in denen aber nur einmal Peritonitis bestand, weil nach ihrer Meinung die Perforation sehr langsam erfolgt und schnell verklebt. Wir zählten unter unseren 568 Ruhrsektionen 15 Fälle von Peritonitis, d. h. also Peritonitis in 2,6% aller zum Exitus kommenden akuten und chronischen Ruhrfälle. Nach der Perforationsstelle wurde jedesmal sorgfältig gesucht, und sie wurde unter den 15 Fällen 14 mal, sei es in einfacher oder multipler Form, gefunden. An und für sich kann eine Peritonitis im Anschluß an schwere Ruhrveränderungen des Darmes nicht wundernehmen, auch da, wo sich bei aller Mühe für das bloße Auge eine Perforation nicht finden läßt. Man braucht nur einen mit tiefen Ulcerationen besetzten Ruhrdarm gegen das Licht zu halten, um die außerordentliche, fast schleierartige Verdünnung des Geschwürgrundes zu erkennen. Daß hier Keime auch ohne dem bloßen Auge ersichtliche Kontinuitätswanderungen durchzuwandern vermögen, ist ohne weiteres plausibel. Ja, es mag manche der „festgestellten" Perforationen bei der nicht selten allgemein morschen und brüchigen Beschaffenheit des Ruhrdarms erst gelegentlich der Herausnahme des Darmes im Verlaufe der Sektion trotz aller Sorgfalt durch den Obducenten bewirkt werden.

Beneke[1]) berichtet über 2 Ruhrfälle, in denen zahlreiche (30—40!) Querrisse des Colon transversum vorhanden waren, ohne daß eine Peritonitis eingetreten war. Sofern hier, wie Beneke ausführt, die artefizielle Entstehung der Zerreißungen auszuschließen ist, so folgt aus dieser Beobachtung, ebenso wie auch aus einigen prinzipiell ähnlichen Benekes aus früherer Zeit, daß bei den Ruhrsektionen wie eine Peritonitis ohne Perforation auch Perforationen ohne Peritonitis zu finden sind. In Benekes Fällen waren die perforierten Stellen des Dickdarms an die vordere Bauchwand gepreßt und so gegen die Bauchhöhle abgedichtet.

VI. Multiple falsche Aneurysmen im Ruhrdarm.

Schließlich sei hier noch über einen besonderen Befund im dysenterischen Darm berichtet, der, soweit ich sehe, in der Literatur bisher keine Berücksichtigung gefunden hat. Er wurde von Prof. Dr. L. Pick in besonders ausgeprägter Art in zwei seiner Ruhrsektionen erhoben.

Fall 1: Sektion 496/1917: Ein 21 jähriger deutscher Unteroffizier lag 16 Tage im Lazarett wegen bakteriologisch festgestellter Shiga-Kruse-Ruhr und kam an einer von einem Nackenfurunkel ausgehenden Sepsis ad exitum. Die Autopsie ergab außer den Resten des Furunkels mäßige parenchymatöse Entartung des Herzmuskels, Blähung der Lungen, an deren Oberfläche sich zahlreiche bis linsen-

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 5, S. 159.



große Eiterherde mit roten Injektionshöfen fanden, daneben verschiedene kleine hämorrhagische Bronchopneumonien. Die tiefen Nackenlymphdrüsen rechts waren geschwollen, gerötet, feucht. Milz nicht vergrößert, ziemlich derb, wenig schlaff, auf dem Durchschnitt graubräunlich-rötlich, feucht und glatt mit deutlichen Bälkchen. Ziemlich starke Fetteinlagerung in der Leber. Galle spärlich, hell, wenig fadenziehend. Die Nieren sind parenchymatös entartet ohne Eiterherde; Nebennieren, Pankreas ohne Besonderheiten. Die rechte Ohrspeicheldrüse zeigt totale Vereiterung, die linke ist ödematös und zeigt sowohl Blutungen als auch einzelne Eiterpunkte.

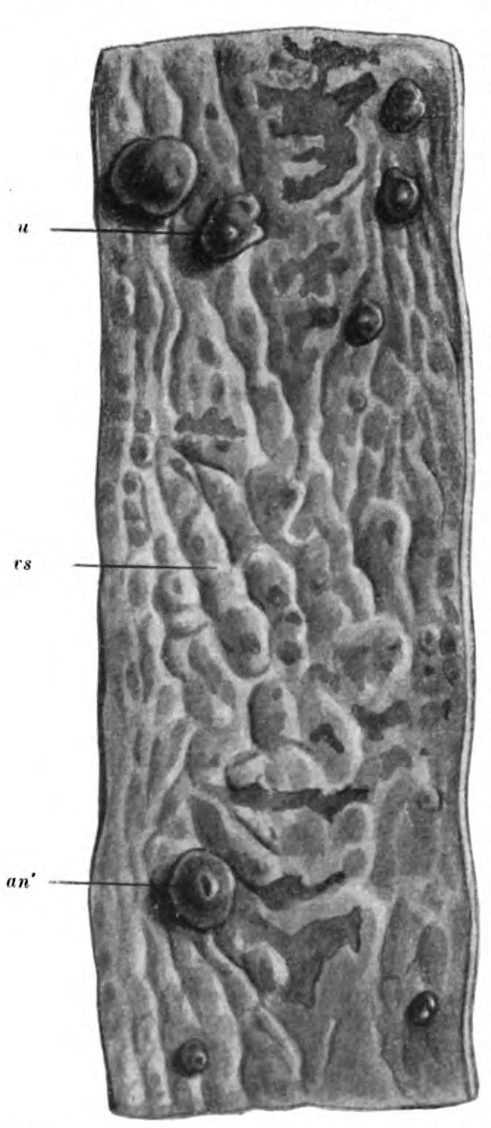


Abb. 3. Verschorfende Ruhr (Shiga-Kruse) des Dünndarms mit multiplen falschen Aneurysmen. Sektion 496/1917: *vs* verschorfte Schleimhaut; *an* Aneurysma spurium; *an'* Aneurysma spurium mit zackiger Ulceration auf der Kuppe.

Einen besonders interessanten Befund bietet der Darmtraktus. Magenschleimhaut blaß, nicht verdickt, frei. Im Dünndarm graubräunlicher schleimig-flüssiger Inhalt von ziemlicher Reichlichkeit. Die Schleimhaut ist im Jejunum blaß, im oberen Ileum mäßig gerötet mit besonderer Beteiligung der Peyerschen Haufen an der Injektion. 50 cm oberhalb der Klappe beginnt eine erhebliche Schwellung und Rötung der Dünndarmschleimhaut, und es treten meist zusammenhängend graugrünliche Verschorfungen auf, die nur schwer abziehbar sind. Besonders auffällig erhebt sich zwischen diesen Schorfen fast ein Dutzend teils nur kleiner, kaum linsengroßer, teils aber über erbsengroßer blutroter knopfförmiger oder beerenartiger Gebilde (vgl. Abb. 3). Sie sind teilweise exquisit kuglig geformt mit eingeschnürter Basis (Abb. 3 *an*) und manchmal auf der Kuppe mit kleinen, etwas zackigen Ulcerationen versehen (*an'*). Ihr Sitz liegt im Dünndarm ausschließlich in verschorftem Gebiet (*vs*).

Die Wurmfortsatzschleimhaut ist leicht gerötet. Der Dickdarm enthält wenig blutig-bräunlichen Inhalt. 16 cm von der Klappe nach abwärts beginnt auf graugelblich geschwollener Submucosa eine graugrünliche Nekrotisierung der Schleimhaut in Form unzusammenhängender grünlicher Schorfe, die in ca. 50 cm Ausdehnung nach abwärts teils längs, teils quergestellt sind. Die zwischenliegenden Abschnitte der Mucosa sind fleckig gerötet, mäßig geschwollen. In dem dann sich anschließenden Dickdarmabschnitt ist die Wand besonders steif und derb, die Submucosa graugrünlich infiltriert, die Schleimhaut in mächtigen Wülsten graugrün, stark ver-



schorft. Die Taenien markieren sich ein wenig flacher. Wo die Schorfe fehlen, liegt die eiternde Oberfläche frei.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden einige der kleinen nicht ulcerierten blutigen Knöpfe oder Knötchen samt ihrer Umgebung herausgeschnitten und in Serienschnitte zerlegt. Es ergibt sich in der Umgebung der Knötchen eine vollkommene Verschorfung der Schleimhaut (Abb. 4, *n*). Drüsen sind, auch in Resten, nicht vorhanden. Die schorfige Masse ist mit Kerntrümmern und oft zahlreichen Eiterkörperchen durchsetzt. Die Submucosa ist sehr lebhaft injiziert, zeigt einzelne kleine freie Blutungen und gegen die Schorflagen hin eine meist

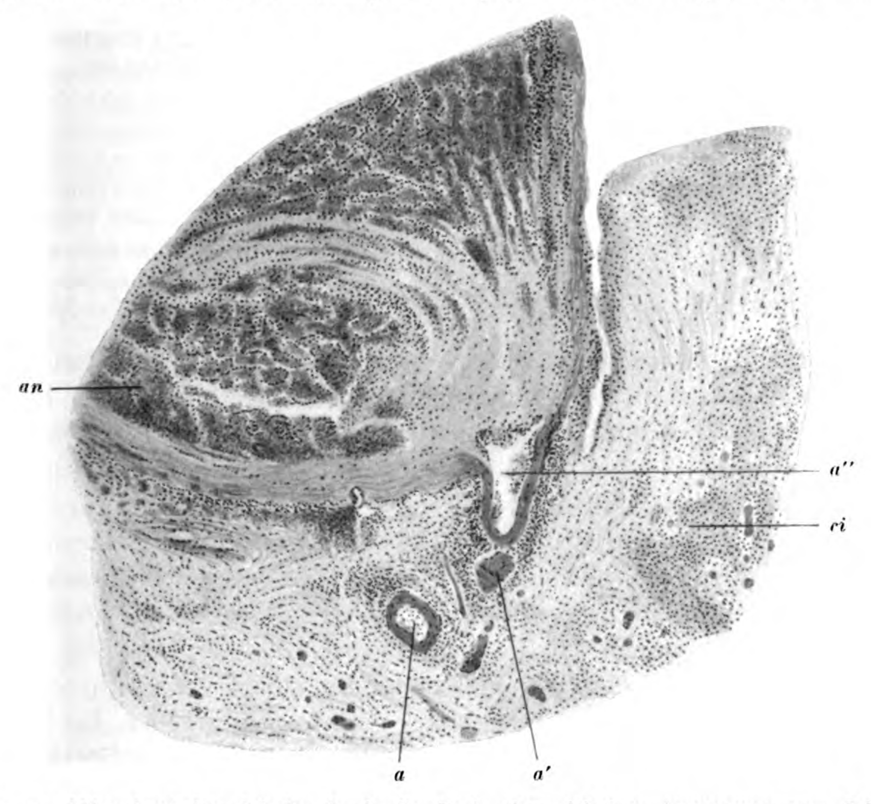


Abb. 4. Mikroskopischer Schnitt durch die Basis eines falschen Aneurysmas von Sektion 496/1917: vgl. Text zu Abb. 3. Leitz, Oc. 1, Obj. 3, T.L = 155 mm; *ei* eitrige Infiltration der Submucosa; *an* Aneurysma spuriam; *a* durchschnittene, *a'* angeschnittene, *a''* sich erweiternde kleine Arterie mit hyaliner Wand, von Eiterkörperchen umgeben, in das Aneurysma spurium übergehend.

zusammenhängende eitrige Demarkationszone (*ei*). Einzelne der kleinen Arterienstämme in diesem Bereich zeigen ihre Wand augenfällig verbreitert, wie hyalin gequollen, von einzelnen Eiterkörperchen durchsetzt (*a* und *a'*). Die beerenartigen Gebilde selbst (*asp*) erweisen sich zusammengesetzt vorwiegend aus roten Blutkörperchen mit einer ziemlich reichen Beimischung von Eiterkörperchen. Die Abkapselung nach der Oberfläche hin wird von Fibringerinnungen mit wenigen beigemengten Eiterzellen gebildet. Des weiteren lehren aber die Serienschnitte den unmittelbaren Zusammenhang der veränderten kleinen Arterienstämme mit diesen Blutknoten; diese erweisen sich als unmittelbare Anhänge der eröffneten Blutgefäße, das heißt als A n e u r y s m a t a s p u r i a. Hier an der Übergangsstelle der Wand der kleinen Arterien ist die hyaline Verquellung der Wand und ihre Durchsetzung mit Leukocyten besonders deutlich (*a''*).



An keiner Stelle der veränderten Gefäßchen, weder in der Wand noch im Lumen, sind Bakterien nachweisbar.

Fall 2: Sektion 1799/1918: Er betrifft einen 37 jährigen französischen Kriegsgefangenen. Dieser war etwa 18 Tage an blutig-schleimigen Durchfällen erkrankt, als er unter den Erscheinungen von Herzschwäche starb. Die inneren Organe ergaben keine nennenswerten Veränderungen außer dem Darmtraktus. Hier zeigt sich die Schleimhaut des Dünndarms blaß und frei. Auf der Ileocoecalklappe ein markstückgroßes Geschwür, ziemlich tiefgreifend mit graulichem Grund und rötlichen leicht gewulsteten Rändern. Die Appendix frei. Die Dickdarmschleimhaut ist in mäßigem Grade gerötet, geschwollen und durchfeuchtet. Sie zeigt, im Blinddarm beginnend, sehr zahlreiche zackige, oft zusammenfließende Geschwüre mit graugrünlichem Grund und gerötetem Rand. Sie greifen vielfach bis auf die Quermuskulatur und werden vom queren Grimmdarm ab besonders zahlreich. Im absteigenden Dickdarm, wo die Geschwüre außerordentlich ausgedehnt sind, finden sich mehrfach in kugeliger oder länglich ellipsoider Form bis reichlich über bohnengroße, mäßig derbe, dunkelblutrote knopf- oder beerenartige Gebilde, die aus der geschwürigen Schleimhaut heraustreten und an der Basis leicht eingeschnürt sind, im ganzen ca. $^1/_2$ Dutzend. Hier sowie im Mastdarm auf den Geschwüren vielfach frische Schorfbildung. Im Mastdarm haftet ein über erbsengroßes graugelblich nekrotisches Schleimhautstück locker an der Oberfläche.

Beide Fälle betreffen frische Ruhrerkrankungen. Im ersten Falle besteht eine ziemlich schwere verschorfende Ruhr im unteren Dünndarm und im Dickdarm, kompliziert durch eine von einem Nackenfurunkel ausgehende Septikopyämie. Im zweiten Fall ist die Ruhr auf den Dickdarm beschränkt und von rein ulcerösem Typus mit nur lokaler ganz frischer Schorfbildung. Beide Male bietet sich an der Darminnenfläche im Gebiet der Verschorfungen oder der Geschwüre ein sehr auffallender Befund: eine Anzahl von kugligen rundlichen oder auch mehr ellipsoiden dunkelblutroten ziemlich derben Gebilden (vgl. Fig. 3 *an*), deren Oberfläche gleichmäßig glatt oder auch auf der Kuppe zackig ulceriert und deren Basis oft ausgesprochen halsartig gegen die Darmwand eingeschnürt ist. Die Serienschnitte an excidierten Blutknoten des ersten Falles — der zweite Fall gleicht dem ersten offenbar vollkommen — lassen nicht den mindesten Zweifel, daß hier kleine Aneurysmen und zwar Aneurysmata spuria vorliegen. Es zeigt sich, daß im Bereich der eitrigen Demarkationszone unterhalb der Schorfe an einzelnen kleinen Arterien die Wand unter hyaliner Umwandlung und Durchsetzung mit einzelnen Eiterkörperchen zugrunde geht und daß da, wo die Blutknoten der verschorften Darminnenfläche aufsitzen, die Arterien eröffnet sind. Mit diesen hängen die Blutknoten unmittelbar zusammen, sie sind sozusagen aus dem eröffneten Lumen heraus gebildet. Die unbedingte Begrenzung derartiger falscher Aneurysmen auf den verschorften Bezirk des Dünndarms, dann aber vor allem das Fehlen von Mikroorganismen in Wand und Lichtung der veränderten kleinen Arterien sowie von ausgesprochen eitrigen Prozessen in ihrem Innern und ihrer Wandung lassen für den ersten Fall eine Beziehung des Be-

fundes zu der allgemeinen Sepsis etwa im Sinne infektiös-embolischer Aneurysmen mit Sicherheit ausschließen, um so mehr als im zweiten Falle bei gleichem Befund nur eine Ruhr und keine Sepsis besteht.

Es ergibt sich danach also, daß bei verschorfender von Eiterung begleiteter oder bei ulceröser Ruhr im Dickdarm oder auch im Dünndarm gelegentlich kleine Arterienstämme der innerhalb der Eiterungszone gelegenen Schichten einem unter der Einwirkung umgebender Eiterung erfolgenden Degenerationsprozeß unterliegen — hyaline Umwandlung der Wand unter spärlicher Durchsetzung mit Eiterkörperchen —, der zur Eröffnung der Arterien und zur Entstehung von multiplen falschen Aneurysmen führt. Diese stellen sich als knopf- oder beerenartige dunkelblutrote Bildungen dar. Sofern die hyaline Degeneration der Arterienwand anscheinend bei ihrer Genese eine bedeutendere Rolle spielt als etwa eine von außen kommende eitrige Einschmelzung, sind sie nicht, wie man in erster Linie denken würde, Arrosionsaneurysmen. Würden sie unter diese Gruppe entfallen, würde man ihnen bei schorfig-ulceröser Ruhr vielleicht öfter begegnen müssen. So ist der hyaline Zerfall der Wand, der schließlich zur Eröffnung der Gefäßchen führt, wohl in einer nur für vereinzelte Fälle gegebenen, gleichsam individuellen Disposition des Wandgewebes bedingt.

(Aus dem K. u. K. Mob. Epidemiespital Nr. 12 der Isonzo-Armee [Kommandant: Privatdozent Dr. Ludwig Fejes u. Dr. Julius Stranz].)

Über die Kriegsenteritis mit besonderer Berücksichtigung der Dickdarmentzündung und über deren Behandlung.

Von

Dr. Erwin Ötvös,
Assistent der II. medizinischen Universitätsklinik Budapest
(Direktor: Hofrat o. ö. Professor Dr. Ernst Jendrassik).

In unserem Feldspitale am italienischen Kriegsschauplatze wurde eine große Zahl von Patienten mit Darmkatarrhen behandelt. Wir können behaupten, daß der Darmkatarrh in Friedenszeiten nicht in einem so hohen Prozentsatze (40%) im Verhältnis zu den übrigen Erkrankungen und nicht in so auffallend schwerer Form aufgetreten ist, wie im Kriege. In 13% der Fälle konnten wir von einem sehr schweren Darmkatarrh sprechen. Zur Illustration genügt es zu erwähnen, daß von 718 Kranken mit schwersten Darmkatarrhen 86 gestorben sind, während die Mortalität des Typhus abd. in unserem Spitale nur 0,8% betrug. Bei Beginn des Bewegungskrieges hat sowohl die Zahl der Darmkatarrhe als auch ihre Intensität nachgelassen.

Die klinischen Erscheinungen und die Therapie dieser Erkrankungen haben uns zu einigen Beobachtungen geführt, die ich im Folgenden darstellen will. Es wird nur von denjenigen Darmentzündungen die Rede sein, welche nicht Folgeerscheinungen anderer Krankheiten oder lokale Folgen einer spezifischen Infektion waren, sondern die ausschließlich auf einer primären Erkrankung der Darmschleimhaut beruhen und keine einheitliche Krankheitsursache aufwiesen. Die ganze Schleimhaut des Magen-Darmtraktes war in verschiedener Intensität, jedoch in ganzer Ausdehnung entzündet. Die akute, subakute oder chronische Form der Krankheit, sowie Unterschiede der Intensität bestimmen die klinische Form des Darmkatarrhes, den wir — da eine Einteilung aus ätiologischen Gesichtspunkten nicht möglich war — als Gastroenteritis, Enteritis oder Colitis bezeichneten. Eine isolierte Gastritis war in sehr wenig Fällen vorgekommen, bzw. zum Bewußtsein der Patienten gelangt.



Die Darmentzündung scheint die Krankheit des Stellungskrieges und der Schwarmlinie gewesen zu sein. Sie ist in den Spitälern des Hinterlandes verhältnismäßig selten vorgekommen.

I. Ätiologie und Krankheitserscheinungen der Darmentzündung.

Die eine Ursache des Dünndarmkatarrhes ist die mangelhafte Sekretion und eine veränderte Zusammensetzung der Verdauungssekrete (Magen, Pankreas usw.), zu diesen gesellt sich die Verminderung der physiologischen bactericiden Wirkung. Die andere Ursache kann eine einfache Ausbreitung des Magenkatarrhs per continuitatem sein. Obwohl beide Ursachen als gewiß sehr wichtige ätiologische Faktoren, besonders bei Erkrankungen der proximalen Teile der Dünndarmmucosa betrachtet werden können, so waren diese doch nicht die einzigen. Es ist anzunehmen, daß derjenige Faktor, welcher in einem Falle Gastritis, in dem anderen Gastroenteritis verursachte, auch primäre Enteritis, sogar primäre Colitis hervorrufen konnte. Solche Ursachen waren durch die Lebensverhältnisse des Kampfsoldaten gegeben (die Ernährung, das Leben im Schützengraben). Daß die ausgekühlten, fetten, talgigen Speisen, sowie die Entbehrung gewisser gewohnter Volksspeisen sehr stark die Verdauung beeinflussen können, ist schon aus den Friedensverhältnissen bekannt. — Denken wir nur an den Unterschied zwischen Gasthaus- und häuslicher Kost. Besonders konnten aber diese Verhältnisse bei der Massenernährung während des Krieges hervortreten. Die nicht individuelle Ernährung wirkt mittelbar auf die Schleimhaut des Darmtraktes. Wir können es uns vorstellen, daß die normale Sekretion und Zusammensetzung der Verdauungssekrete durch bestimmte, oder auch durch eine bestimmte Art zubereiteter Nahrungsstoffe geregelt werden. Es kann auch der Umstand einen Einfluß ausüben, daß der eine Volksstamm gewöhnt ist, seinen Kohlehydratbedarf in Form von Kartoffeln zu decken, während der andere in Form von Mais. Wenn nun die Zusammenstellung der Nahrung plötzlich und andauernd geändert wird, so können sich die Verdauungsdrüsen (welche sich an fremdes Kohlenhydrat oder viel Fleisch, viel Fett nicht gewöhnt haben) zu spät oder mangelhaft der veränderten Kost anpassen.

Demgegenüber behauptet Albu, daß die Kriegserfahrungen uns die Anpassungsfähigkeit des Darmtraktes und die hohe Entwicklung des Verdauungsmechanismus bewiesen haben.

Dazu gesellten sich noch das starke Rauchen, der Alkoholgenuß, das — besonders nach Regen — verunreinigte Brunnenwasser (Nitrite, Ammoniak usw.), der unregelmäßige Stuhlgang, die mangelhafte Reinigung der Hände, die ungünstigen hygienischen und Witterungsverhältnisse, das dauernde Liegen oder Stehen im Wasser oder im Schnee,

sich oft wiederholenden oder auch wochenlang andauernden Nervenerschütterungen (Trommelfeuer). Diese trugen alle dazu bei, die Schleimhaut des Darmes zu Katarrhen zu disponieren. Die Disposition kann natürlich auch eine angeborene sein, wie sich das A. Schmidt bei der im Frieden selten vorkommenden Colitis chronica suppurativa vorstellt. Vielleicht kann der eine oder der andere der disponierenden Faktoren den Darmkatarrh auslösen, es ist aber sehr leicht möglich, daß die eigentliche Ursache irgend ein physiologisches Darmbakterium relativ erhöhter Virulenz sei.

Die akute, mit Magenkatarrh verbundene Enteritis entsprach dem Symptomenkomplex der Cholera nostras. Die Erscheinungen und Sektionsbefunde dieser Gastroenteritis gravis sind allgemein bekannt.

Bei der akuten Gastroenteritis war die Herzschwäche sehr ausgeprägt, diese und die Erscheinungen des Flüssigkeitsverlustes beherrschten das ganze Krankheitsbild. Diese Symptome der Herzschwäche waren aber nicht nur auf primäre, organische Schwäche der Herzmuskulatur zurückzuführen, sondern auch auf mechanische Hindernisse, hervorgerufen durch das infolge des Flüssigkeitsverlustes eingedickte Blut. Wenn der Kranke im Zeichen einer ständig zunehmenden Herzschwäche starb, zeigte die Sektion in jedem Falle eine mehr oder minder schwere Degeneration des Herzmuskels. Wenn aber im Stadium der Herzschwäche eine 5 proz. Kochsalzinfusion ($^1/_2$ l) gegeben wurde — je früher um so besser — schwanden oft wie auf einen Schlag diese Erscheinungen. Vom Standpunkte der Prognose war daher von eminenter Wichtigkeit, wie solch ein Kranker auf die intravenöse Kochsalzinfusion reagierte. In Fällen, wo eine rasche Besserung nach der Infusion eintrat, konnten wir annehmen, daß die Herzmuskulatur intakt ist. Wenn sich der Zustand des Kranken trotz Infusion verschlimmerte, so lag hierzu der Grund in der organischen Schwäche der Herzmuskulatur. Bei stark geschwächten Patienten blieb das Salzfieber immer aus. Nach Heilung verschleppter Enteritiden blieben oft monatelang Herzschwäche zurück: ständig frequenter arythmischer labiler Puls, besonders wenn der Kranke aufsaß, geringe Muskelarbeit verrichtete, oder nach einer geringgradigen Erregung.

Die Erscheinungen der subakuten oder chonischen Enteritis waren nicht so heftig, wie bei den obenerwähnten Fällen.

Gewöhnlich waren sie mit Gastritis oder Colitis verbunden. Die Zahl der Stuhlentleerungen war sehr verschieden und stand nicht immer im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung. (Es ist vorgekommen, daß der Kranke nur 1—2 mal dünnen, gelblichen Stuhlgang hatte und außer der diffusen Druckempfindlichkeit der Bauchwand und der Appetitlosigkeit nur die rapide Abmagerung, fortschreitende Herzschwäche, Facies abdominalis, Singultus unsere Aufmerksamkeit auf die heftige Enteritis gelenkt hat, die dann auch durch die Sektion bestätigt wurde.) Der Stuhl war gelblich, manchmal gallig-grün, wässerig, gemischt mit zahlreichen kleinen Gewebs- und Schleimfetzen. Chemisch konnte man gewöhnlich Blut nachweisen, der Schleim war zeitweise durch Hämatin graubraun gefärbt. Im Stuhle waren sehr oft pflanzliche Nahrungsreste (Gemüse) zu finden. Das Ergebnis des Probefrühstücks entsprach in leichteren Fällen vollständig dem Normalen, zumeist war es aber sub- oder anacid, schleimig. In schweren Fällen sahen wir auch bei dieser Form die Folgeerscheinungen des Flüssigkeitsverlustes und der Toxinwirkung, sie entstanden aber erst viel später und wenn sie vorhanden waren, trotzten sie zumeist jeder Therapie: in Zeichen zunehmender Herzschwäche, Anämie, erfolgte der Tod in Be-



gleitung von Albuminurie und Cylindrurie. Die Temperatur war gewöhnlich kaum erhöht. Die Temperaturkurve war nicht typisch. Das Verhalten des Herzens und des Pulses entsprach der Intensität der Krankheit, der Bauch war gewöhnlich eingezogen, hie und da etwas meteoristisch gebläht. Eine Vergrößerung der Leber kam oft vor, Milzvergrößerung (nach oben) nur selten, ebenso selten Herpes labialis und Urticaria. Die Rekonvaleszenz dauerte lange (3—4 Wochen) und wenn auch der Kranke bei gutem Appetit war, waren Anämie, labile Herztätigkeit, Schwächegefühl noch lange vorhanden. Oft sahen wir das Manifestwerden der Tuberkulose. Die subakute Enteritis gravis und die Colitis gravis sind Krankheiten, welche wir in dieser Form während des Friedens nur sehr selten beobachten konnten. Der weitaus größte Teil der subakuten Darmkatarrhe verlief aber viel milder und gutartiger als die eben beschriebenen Darmentzündungen und waren alle Übergänge dazu vorhanden. Von besonders schlechter Prognose zeigten die subakuten oder chronischen Enteritiden der Alkoholiker.

Bei der Sektion der subakuten und chronischen Enteritis gravis wurden Erscheinungen schwerer Schleimhautentzündungen gefunden. Die Schleimhaut des Magens und des Dünndarmes, manchmal auch des Dickdarmes war auffallend injiziert oder schiefergrau verfärbt. Das Bild wurde durch ausgesprochene Hyperplasie der Follikel, Schleimbildung, katarrhalische Geschwüre, große Blutungen in seltenen Fällen durch diphtherische Auflagerung, ödematöse Schwellung der Darmwand, injizierte Serosa, geschwollene Mesenterialdrüsen ergänzt. In 2 Fällen wurde in der freien Bauchhöhle Blutgerinnsel angetroffen, ohne daß makroskopisch sichtbare Schädigung der Darmwand oder irgendeine andere Ursache dafür beobachtet werden konnte. Die Veränderungen der übrigen Organe waren die nämlichen wie bei der akuten Gastroenteritis gravis (trübe Schwellung des Herzens und der parenchymatösen Organe.)

Die dritte Form der Darmentzündung, welcher wir begegnet sind, war die Colitis, die in mancher Hinsicht der Colitis chron. purulenta der Friedenszeit ähnelte.

(Es wäre angezeigt, die im Frieden beobachtete Colitis ebenfalls unbekannter Ätiologie nach A. Schmidt, als Colitis chronica suppurativa, während die von dieser abweichende, zuletzt beobachtete Form, als Colitis ulcerosa gravis zu bezeichnen. Die letztere Bezeichnung wäre nichts anderes, als die Abkürzung der „schweren event. tödlichen ulcerösen Colitis unbekannter Ätiologie". Auch Albu schlägt die Bezeichnung Colitis ulcerosa vor.) In größerer Zahl kamen dieselben im Frühjahre und Sommer vor, aber sie erschienen auch zu anderen Jahreszeiten. Diese Form der Darmentzündung ist sowohl wegen ihres massenhaften Auftretens, als auch wegen des Verlaufes als wahre Kriegskrankheit zu bezeichnen.

In ihrer Ätiologie spielten die Kriegsverhältnisse eine geradeso wichtige Rolle wie bei der akuten und subakuten Gastroenteritis gravis. Man hat auch an überstandene bacilläre Dysenterie gedacht, welche geheilt, einen Locus minoris resistentiae zurückließ. In neuester Zeit faßt Albu diese Form der Colitis teilweise als eine Postdysenterie, teilweise als eine sekundäre durch virulente Bakterienarten hervorgerufene Darminfektion auf — ohne einheitliche Ätiologie (Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 10). Schittenhelm will auf Grund der Wirksamkeit der spezifischen antidysenterischen Therapie die Spezifität dieser Erkrankung annehmen (Münch. med. Wochenschr. Nr. 18, 1918). In der Anamnese unserer Kranken waren niemals auf Dysenterie verdächtige Momente, auch wurde der Stuhl der Kranken in unserem Spitale sofort und unter günstigen Bedingungen untersucht (das Laboratorium war im Bereiche des Spitals, der Stuhl wurde vor Schütteln und Abkühlung geschützt usw.), ohne daß irgendein bekannter Krankheitserreger gefunden werden konnte. Zahlreiche bakteriologische Stuhluntersuchungen, sowie



Kontrollversuche, die in fachgemäßer Weise von dem damaligen Spitalskommandanten und Korpshygieniker, Herrn Univ.-Dozenten Dr. Ludwig Fejes, durchgeführt wurden, waren durchweg von negativem Ergebnisse. Dorendorf u. Kolle haben zu Kriegsbeginn auf Grund ihrer Studien über die Colitis am galizischen Kriegsschauplatze ihre Ansichten in die drei Punkte zusammengefaßt (Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 19).

1. daß keiner der bisher bekannten Ruhrerreger oder eine neue Spielart der galizischen Ruhr gefunden wurde,

2. daß der Erreger dieser in Galizien und Polen verbreiteten Ruhr weder eine Amöbe noch mit Wahrscheinlichkeit ein Bakterium ist,

3. daß die Serumtherapie, sowohl mit antitoxischem Serum (Typus Shiga-Kruse) als auch mit dem polyvalenten Serum wirkungslos war.

T. H. Rumpel meint in gewissen Fällen den Streptokokkus und eine Diplokokkusart als Erreger annehmen zu können (M. M. W., 1915, Nr. 6). Wir haben bei einigen hundert Untersuchungen in manchen Fällen auffallend viel Spirochaeten und in einem Falle eine fast reine Kultur von morphologisch dem Kommabazillus Finkler - Prior ähnliche Vibrionen gefunden. Auf Grund dieser Untersuchungen ist es sehr wahrscheinlich, daß die Krankheitsursache dieser Colitiden nicht einheitlich sei. Man kann dennoch eine bakterielle Ätiologie nicht einfach von der Hand weisen, da doch die bisherigen negativ ausgefallenen Untersuchungen pathogene Kulturen zu züchten nicht als entscheidend betrachtet werden können. Demgegenüber gilt der Umstand nicht als Beweis, daß mit der Stellungsänderung der Truppen die Erkrankung aufgehört hat. Es ist auch möglich, daß einzelne Arten erhöhter Virulenz der physiologischen Darmflora den — aus anderen Gründen entstandenen — Katarrh aufrechterhielten oder verstärken konnten. Gegen Infektionsmöglichkeiten sprachen aber mehrere Umstände: die Krankheit, vom Kriegsschauplatze ins Hinterland verschleppt, verursachte dort keine Epidemie; Leute, welche ein verhältnismäßig geordnetes Leben führten und nicht ständig im Schützengraben oder Kasernen wohnten (die Zivilbevölkerung hinter der Front, Artilleristen, Trainsoldaten usw.) und die regelmäßiger verpflegten Offiziere erkrankten selten und zeigten auch eine rasche Heilungstendenz. Bei den Offizieren spielte auch jener Umstand eine Rolle, daß sie früher ins Spital gelangten als die Mannschaft, und daß sich unter der Mannschaft viel mehr Alkoholiker mit chronischem Magenkatarrh befanden. Auf jeden Fall muß die besondere Lebens- und Ernährungsweise des Kampfsoldaten, welche den Magen, den Dünndarm und (per continuitatem) auch den Dickdarm für die Infektion auch vorbereitet bzw. den chronischen latenten Dickdarmkatarrh in Manifestation bringt, als ein überaus wichtiger Faktor betrachtet werden.

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht: in erster Reihe



Colitis chron. suppur., dann die bacilläre und Amoebendysenterie, deren Differentialdiagnose wir später ausführlicher besprechen wollen. Bezüglich Balantidium coli, Paratyphus, Quecksilbervergiftung, ferner Syphilis, Gonorrhoe, Tuberkulose und Carcinom des Dickdarmes ergaben sich keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten.

Die Kriegs-Colitis unterscheidet sich sowohl von der allbekannten Colitis chron. suppurativa, als auch von der bacillären Dysenterie. Erstere kam auch der Frontcolitis ähnlich sporadisch vor, war auch unbekannter Ätiologie (manche beschuldigten virulente Arten der Koli- oder Gärtner-Gruppe). — Die Colitis chron. suppur. hat aber im allgemeinen einen mehr chronischen Verlauf mit oft vorkommenden Remissionen, macht eher den Eindruck einer Infektionskrankheit oder Sepsis, Komplikationen (schwere Darmblutungen, lokale Peritonitis, Venenthrombose, Gelenksentzündungen) kommen öfter vor, der Stuhl enthält auffallend viel Eiter und hat abgesehen von Störungen der Stärkeverdauung nicht den Charakter einer Enteritis. Die Prognose der Colitis chron. suppur. ist quoad. sanationem wesentlich schlechter als die der Kriegs-Colitis gravis.

Die klinischen Erscheinungen der Colitis gravis waren zwar in vieler Hinsicht der bacillären Dysenterie ähnlich, aber mit ihnen nicht identisch. Die schwere Colitis begann nie plötzlich und verlief gewöhnlich protrahierter als die schwere bacilläre Dysenterie. Den für Dysenterie so charakteristischen Stuhl (bestehend aus blutigem Eiter und einigen Tropfen glasartigen Schleimes, mit dem typischen süßlichen, bzw. Spermageruch) fanden wir nicht. Der Stuhl war in den Anfangsstadien sehr fäkulent, später wurde er geruchlos; erschien anfangs gelbwässerig-schleimig, später sulzartig, mit mehr oder weniger Blut, event. mit diphtherischen Klumpen gemischt; die Zahl der Entleerungen betrug 10—60 täglich. Die Intensität des Tenesmus war selbst in den allerschwersten Fällen nicht so hochgradig, wie bei schwerer Dysenterie, wahrscheinlich deshalb, weil die spezifische, Tenesmus verursachende Wirkung des Dysenterietoxins fehlte. Peritoneale Reizerscheinungen, wie bei der Dysenterie (Erbrechen, Singultus), sahen wir nur in den Fällen von Colitis, zu welchen sich Enteritis gesellte und fast immer tödlich verliefen. Die Komplikationen der Dysenterie (Darmperforation, Entzündung der Serosa, Gelenksentzündung, Neuritis, Myelitis) sind nie vorgekommen. Nur in einem Falle sahen wir hämorrhagische Diathese und in einem anderen Falle einen periproctalen Absceß. Das Serum des Colitiskranken agglutinierte den Dysenteriebacillus in stärkerer Verdünnung (1 : 100) nicht.

Auch die Schleimhaut des Dünndarmes war bei schweren Colitiserkrankungen in geringerer oder stärkerer Ausdehnung und Intensität entzündet. Die Erscheinungen dieser Entzündungen, sowie des chronischen Magenkatarrhes waren durch die Erscheinungen der Colitis gedeckt. Ausnahme bildeten diejenigen Fälle, in welchen die Ernährungsstörungen und toxischen Erscheinungen (Niere, Herz, blutbildenden Organe) der subakuten Gastroenteritis mit den Erscheinungen der schweren Colitis parallel verliefen.

Wie erwähnt, war die schwere Colitis sehr oft mit Dünndarmkatarrh verbunden, entweder so, daß der Dünndarmkatarrh der Primäre war oder umgekehrt. Je nachdem wie die Erscheinungen des Dünndarm- oder des Dickdarmkatarrhs



dominierten bezüglich des Verhaltens des Stuhles, konnten wir dreierlei klinische Formen der Krankheit unterscheiden: eine Form mit nur einigen gelblich-wässerigen Stuhlentleerungen (Dünndarm), eine Form mit typisch colitischer Stuhlentleerung (bereits oben ausführlich beschrieben) und eine Übergangsform.

Die subjektiven Erscheinungen der Colitis waren: die häufigen charakteristischen, schmerzhaften Stuhlentleerungen, Durst, manchmal Appetitlosigkeit, hochgradiges Schwächegefühl, nervöse Störungen, z. B. Schlaflosigkeit, welch letztere zur Vermehrung der Stuhlentleerungen beitragen können. Bei objektiver Untersuchung konnten wir außer den häufigen Stuhlentleerungen (dem prädominierenden Symptom der Krankheit) im Anfang nichts auffälliges bemerken. Die Bauchwand war weich, manchmal diffus druckempfindlich, in manchen Fällen war die Druckempfindlichkeit auf das Sygma beschränkt, welches fast immer auch tastbar war. Temperatur betrug ca. 37°. Später, wenn der Zustand sich verschlechterte, nahm die Schwäche zusehends zu, die Haut wurde trocken, verlor an Elastizität, deshalb war sie leicht zu runzeln, der Kranke nahm an Körpergewicht rasch ab, es stellten sich Waden- und andere Muskelkrämpfe ein, die Herztätigkeit wurde erhöht mit kaum fühlbarem Puls und Cyanose, der Kranke hatte manchmal einen Geruch nach schmutziger Wäsche. Bei so langsamen Hinsiechen erfolgte binnen 3—5 Wochen oder auch früher, der Tod. Zu bemerken wäre, daß der Appetit bei solchen Kranken oft bis zu den letzten Tagen vorhanden war.

Die Heilung war langwierig und trotzte gewöhnlich jeder bis dahin angewandten, üblichen Behandlungsmethode. Zuerst nahm die Zahl und die Schmerzhaftigkeit der Stuhlentleerungen ab, dann verschwanden aus dem Stuhle Schleim, Eiter und Blut, derselbe wurde immer kompakter, der Kranke konnte sich besser ernähren und ersetzte auch die verlorene Flüssigkeit. Die Frontcolitis nahm in den meisten Fällen einen viel milderen Verlauf, wie die eben beschriebene Form, dauerte nur einige Tage, bestand aus 4—10 schleimig-eitrigen Stuhlentleerungen und schwand rasch nach Anwendung der gewöhnlichen Adstringentien und Beruhigungsmitteln. Besonders schwer waren die Colitiden der Alkoholiker.

In den zur Sektion gelangten Fällen sahen wir ausnahmslos die schwersten Veränderungen der Schleimhaut, welche die klinischen Erscheinungen vollends erklärten. Die Wand des Dickdarmes war wesentlich verdickt, phlegmonös. In einigen Fällen war ein großer Teil der Schleimhaut durch schiefergraues Narbengewebe ersetzt. Die übriggebliebene Mucosa war blutreich, geschwollen, sammtartig mit linsen- bis fünfkronengroßen, einzelnen oder confluierenden, unregelmäßig begrenzten Geschwüren, deren Grund uneben und hügelig war, mit Schleim und Eiter, oft auch mit grauweißen croupösen Pseudomembranen bedeckt. Die Entzündung wurde in dieser schweren chronischen Form auch oberhalb der Ileoceocalklappe vorgefunden und setzte sich als Katarrh des proximalen Dünndarmes fort. Die Solitärfollikeln und Mesenterialdrüsen waren geschwollen, die Milz jedoch nicht vergrößert. In der Herzmuskulatur und in den parenchymatösen Organen waren gewöhnlich dieselben Veränderungen, wie bei der subakuten toxischen Gastroenteritis gravis.

II. Therapie der Darmentzündungen.

Zur Heilung des Darmkatarrhes werden verschiedene Behandlungsmethoden empfohlen, deren große Zahl eben darauf weist, daß keine derselben vollkommen ist. Jede Methode hat ihre Anhänger. Bei leichteren Fällen genügte das Abführen und die Spitalsbequemlichkeit. Auch in mittelschweren Fällen bewährte sich diese Therapie; dagegen



konnten wir in schweren Fällen, besonders bei Colitis, mit schematischer Behandlung nur selten Erfolge erzielen.

Die Erscheinungen der akuten, toxischen Gastroenteritis wurden durch die allgemein übliche Behandlung gut beeinflußt. Prinzip der Therapie war: Bettruhe, Anwenden von Wärme und nach vorheriger Verabreichung von Abführmitteln das Einstellen der Diarrhöe und der Nebenerscheinungen des Darmkatarrhs bei gleichzeitiger vorsichtiger Diät. Wir gaben unseren Kranken — entgegen dem allgemeinen Brauch — im Anfange kein Abführmittel, sondern waren bestrebt, sogar durch Opium, evt. durch hohe Dosen Wismuth, den Flüssigkeitsverlust zu vermindern. Die Anwendung von Wärme machte oft schmerzstillende Mittel überflüssig. Als Cardiacum bewährte sich 1 cm. einer 1%igen Strychninlösung ohne gefährliche Nebensymptome, und wurde diese am zweckmäßigsten mit der intravenösen Kochsalzinfusion verbunden. Durch die Infusion einer hypertonischen (5%) Kochsalzlösung (1/2 l.) wurde sogar das Erbrechen und der Durchfall beseitigt. Manchmal änderte sich der Zustand des Kranken schon während der Infusion. Die Besserung war gewöhnlich eine dauernde. In anderen Fällen kehrte bald nach der angewendeten Infusion der frühere schwere Zustand wieder, und wenn dann auch die am nächsten Tag wiederholte Infusion keine dauernde Besserung hervorgerufen hatte, sahen wir von weiteren Wiederholungen der Infusionen ab. Durch die mehr als an zwei nacheinander folgenden Tagen verabreichten Infusionen (mit der täglichen Flüssigkeitsmenge von 1/2 l. und mit den darin gelösten 25 g. Kochsalz) können wir das Blutgefäßsystem, die parenchymatös degenerierten Herzmuskeln und das Nierenepithel schädigen. Der quälende Durst wurde am zweckmäßigsten mit 1% salzsäurehaltigem Wasser gestillt. Was die Diät anbelangt, gaben wir in den ersten 24 Stunden außer Tee oder anderen durststillenden Mitteln gar nichts, aber auch nach dem ersten Tage beeilten wir uns nicht besonders mit einer größeren Kalorienzufuhr. In den nächsten Tagen wurde löffelweise dick eingekochter Wasserkakao oder auch Suppe verabreicht, welch letztere in unserem Spitale seinerzeit mit Nährhefe zubereitet und von den Kranken lieber als Bouillon genommen wurde. (D. M. W. 1917, Nr. 2.) Dann versuchten wir vorsichtig mit einer flüssig breiigen Diät. Langsam auf normale Kost übergehend, wurde eine Karlsbader Kur begonnen, evtl. gleichzeitig Arseninjektionen gegeben. Möglichst bald gaben wir Salzsäure (Acidol-Pepsin-Tabletten).

Die Behandlung der subakuten Gastroenteritis war in den Hauptzügen der Therapie der choleriformen Gastroenteritis ähnlich, weichte aber insofern von derselben ab, daß dem Kranken, wenn er nicht allzuschwere Allgemeinsymptome zeigte, einige Tage hindurch ein Abführ-



mittel verabreicht wurde. Die Behandlung der Begleiterscheinungen war weniger umständlich, als beim akuten Katarrh; eine Kochsalzinfusion war gewöhnlich nicht notwendig, wenn sie aber trotzdem gegeben werden mußte, so war die Wirkung nicht so prompt und andauernd, Remissionen kamen öfter vor als beim akuten Magendarmkatarrh. Als schmerzstillendes Mittel genügte der Thermophor. In den meisten Fällen kämpften wir von Anfang an gegen Subacidität und konnten eine Karlsbader Kur beginnen. Bei der Feststellung der Diät wurde streng individualisiert. Wenn die Magensymptome im Vordergrund standen, oder der Kranke ganz appetitlos war, ließen wir ihn 1—2 Tage vollständig hungern, oder er bekam nur eine blande Kost. Im allgemeinen wurden dieselben Speisen verabreicht wie in der Rekonvaleszenz der akuten Form; die Erweiterung der Diät ging aber im schnelleren Tempo, obwohl wir auch hier nur versuchsweise neue Speisen verabreicht haben. Die Diät bestimmten wir täglich nach Besichtigung des Stuhles. Bei der Enteritis subacuta, welche die überwiegende Mehrzahl der Darmkatarrhe bildete, konnten wir schon nach 4—5 Tagen auf normale Diät übergehen, während der Übergang bei den schweren Formen erst nach Wochen erfolgen durfte. Zur schwersten Form hat sich fast immer die Colitis gravis gesellt, bei welcher die Diät nach ähnlichen Prinzipien bestimmt wurde.

Die Behandlung der Colitis gravis wäre auf zwei Arten denkbar: chirurgisch oder intern. Der Grundgedanke der chirurgischen Behandlung wäre: daß der Dickdarm durch eine Bauchwand-Appendix-Fistel (Appendikostomie) mit großen Mengen Flüssigkeit durchzuspülen sei, ohne daß das Colon aus der Darmpassage ausgeschaltet wird. Wegen der nachteiligen Wirkung der — trotz Operation erhaltenen — Dickdarmpassage halten viele die Anlegung eines Anus praeternaturalis in der Ileocoecalgegend für vorteilhafter. Wenn wir aber bedenken, daß die schwere Entzündung auch in den Dünndarm hinaufsteigen kann, und daß die Schleimhautulcera des von der Darmpassage ausgeschalteten Colons evtl. mit starker Stenosierung heilen, in erster Linie aber, daß wir die Indikation zur Operation nicht zur rechten Zeit feststellen können, so ist die chirurgische Behandlung nur in den seltensten Fällen angezeigt und wird im allgemeinen nicht ausgeübt.

Eine wirksame interne Behandlung der Colitis gravis ist eine der schwierigsten Aufgaben. Die Zahl der angegebenen Behandlungsmethoden ist außerordentlich groß, wir müssen uns daher mit dem Erwähnen einiger allgemein üblichen Methoden begnügen. Mit den meisten haben wir selbst Versuche gemacht, jedoch in schweren Fällen mit wenig Erfolg, so daß wir die Therapie der Dickdarmentzündung auf eine andere Art ins Werk gesetzt haben.

Das Hauptprinzip der internen Behandlung der Dickdarmentzün-



dung war die rasche Verminderung der erschöpfenden, mit starkem Flüssigkeitsverlust verbundenen Stuhlentleerungen, mit gleichzeitiger Förderung der Heilung der entzündeten Linderung der objektiven (Blutung usw.) und subjektiven (Schmerzen usw.) Symptome.

Das erste Stadium der allgemein üblichen medikamentösen Behandlung ist die Anwendung von Abführmitteln, die allein schon zur Heilung einer leichteren Colitis genügt. Bei der schweren Form der Colitis kann aber das Abführen, auch wenn es noch so wirksam war, die Dickdarmschleimhaut vom klebenden Schleime nicht befreien. Die zweite Phase der medikamentösen Behandlung besteht in der Verringerung der Stuhlentleerungen. Das wäre das Wichtigste, da der Patient infolge von Mangel an Ruhe und des Flüssigkeitsverlustes ganz herabkommt. In den meisten Fällen versagte aber gerade die Bekämpfung des Durchfalles, da das lokalwirkende Medikament nicht im Stande war, die mit Schleim dick bedeckte Darmmucosa zu erreichen.

Von den vielen üblichen Laxantien sind wohl mit den resorptionshemmenden (Salze und Calomel) als auch mit den Peristaltik befördernden Mitteln (Ricinusöl, Phenolphthalein, Rheum, Senna, Aloë usw.) Versuche gemacht worden. Wir stehen auf dem Standpunkte, daß in schweren Fällen das systematische Abführen mit abführenden Salzen eigentlich contraindiciert ist, weil dadurch der Flüssigkeitsverlust des Organismus noch unterstützt wird, der ohnehin schon geringe Appetit noch verschlechtert, der Kranke erschöpft wird. Außerdem aber war in schweren Fällen weder die Menge der durch die salinischen Abführmittel gebundene Flüssigkeit, noch die Intensität der Peristaltik zur Reinigung der Schleimhaut genügend. — Trotz allem haben die Abführmittel mehr Berechtigung, als die Adsorptionsmittel (deren Abhandlung nun folgt), da durch dieselben wenigstens ein Teil des auf der Darmschleimhaut klebenden Schleimes und nekrotischen Gewebsfetzen, sowie der hypervirulenten Darmbakterien entfernt wird.

Die üblichen Mittel mit adsorbierenden Eigenschaften sind Talk, Bolus alba (Stumpf) und Tierkohle (in neuerer Zeit von Wichowsky und seinen Schülern empfohlen), welche nach vorangegangenem Abführen verordnet wurden. Diese Mittel machen durch ihre große Masse den wässerigen Darminhalt kompakter. Das Einnehmen des Bolus ist mit starken subjektiven Unannehmlichkeiten verbunden: das sandartige Kleben zwischen den Zähnen und auf der Zunge wirkt ekelerregend, drückt den Magen, verdirbt dadurch den Appetit und die Verdauung. Die Verabreichung von Carbo animalis war mit geringeren Unannehmlichkeiten verbunden, da sich dasselbe durch Schütteln besser verteilen ließ. Um eine Adsorptionswirkung zu erreichen, war aber — zum großen Nachteile beider Mittel — eine derartig große Dose (100—300 g) notwendig, daß durch dieselbe das Darmlumen, wie durch eine plastische Säule ausgefüllt wurde. Die peristaltische Fortbewegung und Entleerung dieser war aber mit großen subjektiven Unannehmlichkeiten verbunden. Der Stuhlgang verursachte starke Schmerzen, steinharte Skybala wurden entleert, welche die blutreiche Schleimhaut reizten oder verletzten. Daher ist es angezeigt, beide Mittel anstatt im gewöhnlichen Trinkwasser in Bitterwasser zu suspendieren, event. vorher mit Bittersalz zu mischen (Toxodesmin). In schweren Fällen sahen wir auch von diesen Mitteln keinen Erfolg. Nach Abgang der harten Skybala entstand wieder das alte Krankheitsbild.



Die Mittel, welche die Zahl der Stuhlentleerungen verringern, wirken entweder als Adstringentien oder aber sie mildern den Reizzustand der motorischen Darmnerven. Diese letzteren wirken auch schmerzstillend. Leider ließen uns in den schwersten Fällen selbst das in heroischen Dosen verabreichte Opium oder andere Arzneistoffe in Stich. Ja manche von diesen verursachten sogar Schmerzen (Tannin).

Zur Beseitigung von Kolikschmerzen genügte zumeist die Wärmeflasche; nur selten wurden zentral oder peripher wirkende schmerzstillende Mittel benötigt. Schwere Darmblutungen kamen bei Colitis nicht oft vor. Von den viel benützten Arzneistoffen war die gerinnungsbefördernde Wirkung der 10%igen Kochsalzlösung (von Van den Velden eingeführt) sehr oft prompt und andauernd. In schweren Fällen versuchten wir auch die andern Mittel. Mit „Koagulen“ (Kocher Fonio usw.) haben wir keine Erfahrungen.

Eine andere Behandlungsart der Colitis geschieht durch lokale Anwendung von Arzneimitteln selbst mittels Einlaufes. Über diese Behandlungsart sind die Meinungen verschieden. Niemeyer (1868) z. B. hat von den Tannineinläufen gute Erfolge gesehen, hält sie aber für sehr schmerzhaft. Hingegen behaupten die neueren Autoren, u. a. Adolf Schmidt, daß die hohen Einläufe die Darmschleimhaut reizen und Schmerzen verursachen usw., daher wäre von denen abzusehen. Unsere Erfahrungen stimmten eher mit denen Niemeyers überein, mit der Bemerkung, daß nicht die Prozedur des Einlaufens selber, eher der benützte Arzneistoff Ursache der unangenehmen Nebenerscheinungen ist.

Laut Beschreibung der Lehrbücher geschieht die Behandlung durch hohe Einläufe 1—2 mal täglich mittels $1^1/_2$—2 l lauwarmer Lösung, seltener durch Mastdarmklysma (60—200 g). Die Zahl der dazu verwendeten Arzneien ist außerordentlich groß. Viele Anhänger hat auch der von Cantani empfohlene hohe Einlauf (2 mal täglich $^1/_2$ l) mit $^1/_2$% Tanninlösung. Die Tannineinläufe sind zwar schmerzhaft, sie bringen aber viel Schleimhautfetzen, Schleim und Krusten mit. Man erzielt mit diesen manchmal, auch in hartnäckigen Fällen, Erfolg.

Zur Steigerung der günstigen Wirkung der Tannineinläufe haben wir sowohl mit konzentrierter (1—2%) Tanninlösung, als auch mit anderen Mitteln, wie Hypermangan, Jodtinktur, Hydrogensuperoxid, Karlsbader Salz usw. Versuche gemacht, jedoch die Wirkung erhöhte sich durch diese Methode (täglich 1—2 malige hohe Einläufe mit 1—2 l Lösung) nicht. Im Gegenteil: bis zu einem gewissen Grade verschlimmerte sich der Zustand (Zunahme der Schmerzen). Schon daraus war es ersichtlich, daß die günstige Wirkung der Tanninlösung nicht nur den Tanningehalt zuzuschreiben ist. Es wäre also der Schlüssel der rationellen Behandlung nicht in dem verwendeten Arzneistoffe, sondern in der Menge des Lösungsmittels zu suchen.

Da die Stuhlentleerungen in wirklich schweren Fällen nach dem Einlaufe sofort erfolgen, zur Entwicklung der Arzneiwirkung nicht einmal genügend Zeit vorhanden ist. Unsere diesbezüglichen therapeutischen Versuche bewiesen die Richtigkeit unserer Behauptung.

Nachdem es immer wahrscheinlicher wurde, daß die guten Resultate der systematischen hohen Einläufe nicht von der Qualität und Quantität des eingeführten Arzneimittels abhängig waren, war der Gedanke naheliegend, jedes Arzneimittel beiseite lassend, nur das reine Wasser für diesen Zweck zu benützen. Daß zur vollständigen Entleerung des Darmes und zur mechanischen Reinigung der Schleimhaut die Flüssigkeitsmenge von 1—2 l nicht genügt, folgt schon aus der Pathologie der Colitis gravis.

Die Entzündung der Dickdarmschleimhaut mußte nach denselben Prinzipien behandelt werden, wie die ulceröse Entzündung anderer leicht zugänglicher Schleimhauthöhlen, z. B. der Mundhöhle. Die Mundhöhle ist der lokalen Behandlung zugänglicher und dadurch ist die Hauptbedingung der Geschwürsheilung (die mechanische Reinigung) gründlicher durchführbar (denken wir nur an die Behandlung der Stomatitis mercurialis). Die relative Reinhaltung der Mundhöhle ist auch weniger von den Baktericiden oder anderweitigen Eigenschaften der Spülflüssigkeit, sondern eher von der Gründlichkeit und Häufigkeit des Spülens abhängig. Auf die mechanische Einwirkung der Spülflüssigkeit reinigt sich die entzündete Schleimhaut, welche von den nekrotischen Gewebstrümmern, Schleim, und von einem großen Teile der Bakterien befreit, sowohl infolge der besseren Zugänglichkeit für Arzneimittel, als auch von sich selbst leichter regenerierte.

Diese mechanische Reinigung muß jedoch sehr gründlich sein. So wie bei Stomatitis Spülung mit 1—2 Glas Wasser täglich nicht genügen und wie bei Blasenkatarrh tägliche Waschungen mit 1—200cm³ Flüssigkeit der Schleimhaut nicht ausreichend sein können, so kann bei Colitis die übliche Behandlungsart mit täglichen hohen Einläufen von 1—2 l Arzneilösung nicht als genügend gelten. Die durch hohen Einlauf in den Dickdarm gebrachten Arzneien wirken nur auf die Erscheinungen der Krankheit, während wir durch rationelle Ausspülungen des Dickdarmes die die Krankheitserscheinungen aufrecht erhalltenden Stoffe zu entfernen bemüht waren. Deshalb stellten wir uns natürlich auch einer energischen medikamentösen Therapie der Darmentzündung nicht entgegen, entsprechend der Gefährlichkeit und Hartnäckigkeit der Colitis, um so weniger, weil adstringierende, einhüllende Mittel parallel, oder nach Reinigung der Darmschleimhaut manchmal eine überraschend gute Wirkung zeigten. Es wäre zu gewagt, wollten wir



behaupten, daß jede Colitis nach der nun zu schildernden Methode zu behandeln sei. Aus unsern günstigen Heilresultaten ist nur die Folgerung zu ziehen, daß die Darmspülungen mit reinem Wasser mit der exklusiv medikamentösen Behandlung zumindest therapeutisch gleichwertig waren, sogar diese in gewissen Fällen übertrafen.

Mit den täglich hohen Einläufen großer Mengen lauen Wassers reinigten wir den Dickdarm in ganzer Ausdehnung. Bis zum Coecum gelangte die Flüssigkeit ganz sicher, und ein kleiner Teil der Flüssigkeit gelangt wahrscheinlich auch über die Valvula ileocoecalis. Nach Grützner hilft die Anwesenheit von Kochsalz zur Flüssigkeitsströmung in antiperistaltischer Richtung mit.

Meines Wissens nach hat v. Genersich zuerst die Durchspülung des ganzen Magendarmsystems mit großen Mengen Flüssigkeit versucht. Er hat in den Darm Cholerakranker durch den Mastdarm 8—10 l 1%iger Tanninlösung einlaufen lassen, eine Überströmung der Flüssigkeit über die Ileoceocalklappe hinaus in die proximalen Dünndarmpartien bezweckend. — Wenn auch nicht auszuschließen wäre, daß die hypotonische Bauchwand der Cholerakranken dies ergiebige Hinaufströmen der Flüssigkeit leichter ermöglicht, war es bei unseren Darmkatarrhen nicht wahrscheinlich. Die guten Resultate v. Genersich sind vielleicht durch Ersatz des hochgradigen Flüssigkeitsverlustes zu erklären. Ebenso hat Brosch in den Fällen von bacillärer Dysenterie durch Arzneimittel in großen Flüssigkeitsmengen gelöst oder suspendiert die Mastdarmspülungen vorgenommen. Zu diesem Zwecke benötigt er separates Spülzimmer, ein großes Reservoir, spezielle Mastdarmkatheter und andere technische Ausrüstungen.

In unserem Spitale wurde die ausgiebige Durchspülung des entzündeten Dickdarmes während $2^1/_2$ Jahren regelmäßig ausgeübt. Eine nachteilige Wirkung haben wir im Gegensatze zu A. Schmidt und Modrakowsky nie beobachtet, dagegen hat es auch dort geholfen, wo auch schon heroische Dosen der Arzneimittel versagt haben. In mittelschweren und auch in schweren Fällen haben wir rascher durch diese einfache Methode unseren Zweck erreicht als mit anderen. In Fällen natürlich, wo ein großer Teil der Schleimhaut des Verdauungstraktus infolge Geschwürsbildung fehlt, wo die Darmfunktion infolge croupös belegter Geschwüre und ausgedehnter Narbenbildungen auf ein Minumim reduziert wurde, haben wir auch von dieser Methode kein Resultat erwartet.

Die Behandlung der Dickdarmentzündung durch Einläufe ist sehr alt, war aber bisher: 1. nur mit geringen Flüssigkeitsmengen (1—2 l) vorgenommen worden, hauptsächlich um Arzneimittel einzuführen oder aber 2. auch mit größeren Mengen von Arzneilösungen, doch im allgemeinen sehr unsystematisch (1—2 mal im Verlaufe der Krankheit). Die Wirkung konnte auf diese Weise bei schweren Fällen



nicht vollkommen sein. Ich lasse eine kurze Beschreibung meiner Behandlungsmethode folgen.

Den ersten Versuch der Darmreinigung haben wir im Frühjahr 1918 bei einem Pat. vorgenommen, dem wir vorher Wochen hindurch Opium, Wismuth, Tannin, Karlsbader Salz bei gleichzeitiger strenger Diät gegeben haben. Der Pat. hatte tägl. 30—40 blutig-schleimige Stühle, kam stark herunter und wurde immer blutarmer, so daß wir den Zustand immer als gefahrdrohender erkennen mußten. Der ausgezeichnete und verhältnismäßig schnelle Erfolg der Einläufe in diesem Falle hat uns zu weiteren Versuchen ermuntert. Es wurden stets die schwersten, anderen Behandlungsarten trotzenden Fälle ausgewählt. Oft war der Erfolg überraschend; ohne daß der Kranke — per os oder in der Einlaufflüssigkeit gelöst — irgendeine Arznei erhalten hätte. Nun wurde diese Behandlungsart auf alle schweren und mittelschweren Fälle von Colitis ausgedehnt, wenn die Zahl der Stuhlentleerungen nach 1—2tägigen Abführen durch das nachher verordnete Opium, Wismuth usw. nicht sofort verringert wurde.

Das Spülen des Dickdarmes ist kontraindiziert im Stadium der prämortalen Herzschwäche, mit Zirkulationsstörungen verbundenen Ödemen bei akuten peritonealen Reizzuständen (Cholecystitis, Appendicitis) bei Verwachsungen des Bauchfelles, bei Entzündung der Organe des kleinen Beckens, bei Schwangerschaft, bei hochgradiger Stenose des Dickdarmes, also in allen Fällen, wo wir durch Zufuhr der Flüssigkeit mechanisch schaden könnten. Als relative Kontraindikation kommt die schwere Neurasthenie und Hysterie in Betracht.

Der Gang der Therapie geschah folgendermaßen: Nach vorangehendem einmaligen gründlichen Abführen (Ricinus, Bittersalz) wird täglich die Darmspülung vorgenommen, und zwar am ersten Tage sechsmal, am zweiten vier- und am dritten zweimal. Die Flüssigkeitsmenge ist bei jedem einzelnen Einlauf mindestens 2 l. 38—39° C. Trinkwasser, ohne jede Zugabe. Die Gesamtmenge des Tagesquantums beträgt also am ersten Tage 12 l., am zweiten 8 l. und am dritten 4 l. Diese Einteilung der Einläufe hat sich auf Grund der Überlegung entwickelt, daß die eigentliche Wirkung durch die am ersten Tage gegebene 12 l. Flüssigkeitsmenge hervorgerufen wird, die nächsten zwei Tage gelten nur als Nachbehandlung bzw. Beobachtung. Infolgedessen spülen wir in schweren Fällen sogar zwei Tage nacheinander 12 l Wasser, bevor wir die tägliche Flüssigkeitsmenge verringern. Innerhalb dieses Prinzipes ist die Therapie beliebig zu gestalten. Wir gaben gerne abends, als letzten Einlauf Stärkesuspension (ebenfalls 2 l.) als einhüllendes Mittel, wenn auch ihre Wirkung sich vom reinen Wasser nicht viel unterscheidet, ebenso wie die physiologische Kochsalzlösung. Diese letztere würde vielleicht noch eher angezeigt sein, da nach der Erfahrung mehrerer Autoren (u. a. Grützner, Swierynski usw.) dieselbe bis zu dem höher gelegenen Dünndarm gelangt. Die Technik ist die bei hohen Einläufen allgemein geübte. Während des Einlaufes, besonders in der ersten Zeit, wird der Kranke zur Geduld gemahnt und öfters aufmerksam gemacht, daß er sich beherrschend den Stuhl möglichst lange zurückhält. Oft können wir aus der Zeitdauer, wie lange der Patient



die Einlaufflüssigkeit zu halten fähig ist, sowie aus der Zahl der — auf den Einlauf folgenden — Entleerungen, auf die Hartnäckigkeit der Erkrankung schließen. Dadurch wird auch die Notwendigkeit bestimmt, ob das Verfahren mit Arzneimitteln zu unterstützen wäre (Opium, Wismuth per os), ob die dreitägige Einlaufperiode nicht durch einige Tage verlängert, oder nach den ersten drei Tagen mit Einschaltung einer paartägigen Pause eine neuere dreitägige Kur vorgenommen werden soll. Die Individualisierung hat also weiten Spielraum.

In mittelschweren Fällen der Colitis wird die Spülflüssigkeit gewöhnlich 5—15 Minuten gehalten und in 1—3 Portionen entleert. Der Patient hat am letzten Tage der Darmspülung außer Schwäche und eventl. Appetitlosigkeit keine Beschwerden, erholt sich rasch, die Zahl der Stuhlentleerungen wird normal (evtl. stellt sich sogar einige Tage hindurch reaktive Verstopfung ein, wodurch man zur Verordnung von Abführmitteln genötigt wird). In schweren Fällen kann der Patient die Flüssigkeit kaum oder überhaupt nicht behalten, dieselbe kann sogar infolge der Sphincterparese schon während des Einlaufes zurückfließen, und wenn er sie auch behält, läßt er sie in mehr als drei Portionen heraus. Auch dieser Umstand hält uns von der konsequenten und systematischen Fortsetzung der Darmspülungen nicht zurück, sondern gerade dieser Patient hat die Vermehrung der Einläufe notwendig. Bei der schweren Colitis, wenn auch an dem dreitägigen Turnus folgenden Tage, als der Kranke bereits zwecks Beobachtung keinen Einlauf mehr bekommt, die Zahl der Stuhlentleerungen nicht wesentlich geringer wird, beginnen wir einen neuen Turnus. Nach neuem Versagen beginnen wir nach ein paar Tagen einen dritten Turnus; diese besonders schweren Colitiden sind aber nicht häufig und sind gewöhnlich weder mit einem vierten Turnus, noch mit einem anderen therapeutischen Versuch zu beeinflussen. Eventuell wird die mechanische Behandlung durch Opium und Wismuth unterstützt.

Aus diesem Grunde wird beobachtet, wie der Kranke auf die sechsmalige Darmspülung am ersten Tage reagiert, wie lange er die Flüssigkeit hält, in wie viel Portionen er dieselbe ausläßt, wie oft er in der Nacht vom ersten auf den zweiten Tag Stuhl hat, ob ein Teil des Stuhldranges, des Schmerzes usw. evtl. der Schlaflosigkeit oder erregtem Gemütszustande zuzuschreiben wäre. Wenn nach dem ersten Tage keine prompte Besserung erfolgt, so verordnet man am Abend des zweiten Tages 20 bis 40 Tropfen Opiumtinktur, oder 5—10 g Wismuth, das wiederholen wir am dritten Tage entweder auf einmal oder in mehreren Dosen. Oft macht man die Erfahrung, daß das Opium, auf welches die hartnäckige Colitis vor den Darmspülungen überhaupt nicht reagierte, schon am Abend des ersten Tages prompt wirkte, die Zahl der Stühle wurde bereits am dritten Tage normal,



der Stuhl selbst wird erst später schleimfrei. Nach der Verringerung der Zahl der Stuhlentleerungen hören die Kolikschmerzen und der Tenesmus auf, der Kranke verbringt die Nacht ruhig. Durch Ersatz des Flüssigkeitsverlustes bessert sich die Herzaktion und verdünnt sich der Harn, das trockene Gefühl der Haut verschwindet, der Turgor kehrt zurück usw. Die hochgradige Schwäche und die häufig schwere Blutarmut bleiben am längsten. Die Zeit der Rekonvaleszenz beträgt 1—4 Wochen. Recidiven sind nach einer Beobachtung von 3—4 Monaten nicht vorgekommen.

Nach meinen Erfahrungen geht der Kranke, wenn er auch nach vier Touren der Darmspülungen, kombiniert mit verstopfenden Mitteln, keine ausgesprochene Besserung aufweist, meistens zu Grunde (Alkoholiker). Die Sektion dieser besonders toxischen und vernachlässigten Fälle zeigt schwerste diffuse chronische Entzündung der Dickdarmschleimhaut (croupöse oder katarrhalische Geschwüre, ausgedehnte Narbenbildung usw.), außerdem aber schwere chronische Entzündung der Dünndarm-, evtl. auch der Magenschleimhaut.

Gleichzeitig sorgt man natürlich für die Spitalsbequemlichkeit des Kranken, für die Linderung der Nebenerscheinungen, wie schon früher erwähnt wurde.

Die systematischen Dickdarmspülungen haben uns auch in echter Dysenterie (Shiga - Kruse, Flexner) Quecksilbervergiftung und sogar bei Paratyphus gute Dienste geleistet.

Die Wirksamkeit der obigen Therapie ist von mehreren Faktoren abhängig. In erster Reihe von der Intensität der Colitis, unter welchem Begriffe alle Momente zu verstehen sind, aus denen wir auf den Zustand der Darmschleimhaut, auf die Teilnahme anderer Organe und auf die Virulenz des supponierten Krankheitserregers schließen können. Als Wegweiser dient in dieser Hinsicht die Zahl und Qualität der täglichen Darmentleerungen (ob blutig, schleimig, eitrig). — Intensität der Kolikschmerzen und des Tenesmus, akute oder chronische Form der Krankheit, Allgemeinzustand des Pat. In zweiter Reihe ist die Wirksamkeit der Therapie vom Orte der Darmentzündung abhängig. Am vollkommensten sind die Resultate bei der reinen Colitis, ohne komplizierenden Dünndarmkatarrh. Doch sieht man auch in Fällen schwerer Colitis, die mit leichteren Enteritiden einhergehen, rasche und andauernde Wirkung. Kurz: je geringgradiger die Veränderungen der Dickdarmschleimhaut sind, je kleinere Bezirke von der Entzündung befallen werden, je besser der Allgemeinzustand des Pat. ist, je akuter die Krankheit bezw. je früher wir unsere Therapie beginnen, um so eher können wir von ihr einen günstigen Erfolg erwarten. — Es ist zu bemerken, daß die Darmspülungen auch in den schwersten, sogar aussichtslosen Fällen versucht werden müssen, da ich in unserem Spitale Heilungen in relativ kurzer Zeit auch in solchen Fällen beobachtet habe. Die systematischen Darmspülungen ertrugen auch empfindlichere Patienten (Offiziere), wenn ihnen das Wesen der Erkrankung und die Zweckmäßigkeit der Behandlung entsprechend erklärt wurde. Diese Methode kann auch dann wirken, wenn alle anderen Mittel versagt haben.

Aus alldem geht hervor, daß die die Heilung und Wasserresorption hemmenden Entzündungsprodukte usw. durch Spülungen des Dick-



darmes vollständiger zu entfernen sind, als durch salzige oder andere Abführmittel. Die Grundbedingung der Heilung der entzündeten Schleimhaut und die Einschränkung des Flüssigkeitsverlustes des Organismus, sowie der Zugang der lokalwirkenden Arzneimittel zur Schleimhaut wird unmittelbar erreicht. In nicht sehr schweren Fällen hält der wasserarme Organismus einen Teil der Spülflüssigkeit zurück.

Es ist auch möglich, daß die häufig sich wiederholenden Darmspülungen die Vermehrung der pathogenen Bakterien hemmen. Ob vielleicht außer der mechanischen Wirkung der Spülflüssigkeit auch die gelösten Salze eine antiphlogistische Wirkung ausüben, ist nicht zu entscheiden. Diese Wirkung wäre z. B. vom Kalk des Wassers zu erwarten, da derselbe bei Erkrankungen des Verdauungstraktes (Botulismus, Dysenterie) seit längerer Zeit benützt wurde.

Wir lassen nun einige Krankheitsgeschichten folgen. Von über 300 Fällen, die mit Darmspülungen behandelt wurden, nehme ich nur drei typische Fälle heraus.

Fall 1. Inf. M. R. Seit 3 Tagen halbstündige, schleimwässerige, manchmal blutige Stuhlentleerungen mit starkem Tenesmus. Appetit schwach, Pat. sehr erschöpft, schlaflos. Temp. 37,2° C. Bei der objektiven Untersuchung außer geringer diffuser Druckempfindlichkeit des Bauches nichts auffallendes. Am ersten Tage des Spitalaufenthaltes 32 gelbwässerige, schleimige Stühle. In der folgenden Nacht (trotz 40 Tropfen Opiumtinktur und 10 g Wismuth, warmen Bauchkompressen) 16 Stühle; daher wurde die Ausspülung des Dickdarmes beschlossen. 15. XI.—17. XI. normaler Turnus; in der ersten Nacht 3 Stühle, in der zweiten 4, in der dritten nur einer. Die Spülflüssigkeit wurde 10—12 Minuten, also gut behalten und in 1—2 Portionen entleert. Nach der Kur nur täglich 1 Stuhl, welcher seit 19. XI. geformt und schleimfrei ist; 2 Tage darauf steht der Kranke auf und erhält normale Diät. (Während 3 Monaten rezidivfrei.) Der Fall, Colitis ohne Enteritis, zeigt also nach den Darmspülungen eine sehr rasche Heilungstendenz (Heilungsdauer etwa 5 Tage), ohne daß die Behandlung durch Arzneimittel unterstützt wäre.

Fall 2. Inf. I. S. Seit 7 Tagen krank, die Krankheit hat mit täglichen wässerigen Stuhlentleerungen und Kolik begonnen. Gegenwärtig ständiger Stuhldrang mit ganz geringen Mengen schleimigen Stuhl, starke Bauchschmerzen, wenig Appetit, Durst, objektive Zeichen beginnender Herzschwäche, starke Entkräftung, Stimme etwas belegt. Temp. 37,7° C. Am ersten Tage des Spitalaufenthaltes sitzt er fortwährend am Leibstuhl, daher ist die Zahl der Entleerungen nicht zu bestimmen, der Stuhl schleimig-eitrig, blutig mit wenigen (pflanzlichen) Nahrungsmittelteilen gemischt. Therapie: 0,001 gm. Atropin sulf. und 0,20 gm. Oleum camphor subcutan; auch den nächsten Tag wiederholt. An diesem Tage (28. IX.) geben wir auch 10 g. Wismuth und 40 Tropfen Opiumtinktur. Durch diese Maßnahme sinkt die Zahl der Stuhlentleerungen auf 24, Darmspülungen werden am 28. IX. begonnen. Am ersten Tage 6 Spülungen, Spülwasser wird kaum gehalten, größtenteils neben dem Glasansatz zurückgelassen; Zahl der Stuhlentleerungen 30. — Am 30. IX. 4 Einläufe.— Reaktion wie am Tage vorher. Es wurden außerdem 5 mal 2 g. Wismuth und 3 mal 1 g. Tannin gegeben. Zahl der Stühle 28. — 1. X. 2 Einläufe, welche sogar während dem Einfließen zurückgelassen wurden. Zahl der Stühle 24. — Nächsten



Tag kein Einlauf, behufs Beobachtung. Trotz 40 Tropfen Opiumtinktur 18 breiig-wässerige blut- und schleimfreie Stühle; der Kranke war sehr schwach cyanotisch. 3. X. wurde der zweite Turnus begonnen. Die 6 Einläufe werden überhaupt nicht gehalten, 18 schleimige, zum Teil blutige Stühle. 4. X. Der Kranke kann die 4 Einläufe nicht halten. Stuhlzahl 21. 5. X. Die 2 Einläufe werden 1—2 Minuten gehalten, 10 g Wismuth: 9 Stühle. Nächsten Tag Pause, nur 3 mal 2 g. Tannin und 3 mal 20 Tropfen Opiumtinktur, 11 schleimwässerige, gelbe Stühle. Am 7. X. wird der dritte Turnus begonnen. 6 Einläufe werden je 3 Minuten gehalten, 11 schleimig-wässerige Stühle. 8. X. In der Nacht 5, etwas schleimige, gelblich-wässerige Stühle.

Am Tage bekommt er 4 Einläufe, die er durchschnittlich 5 Minuten halten kann und in 4 Portionen herausläßt. 9. X. In der Nacht 3 breiig-gelbliche Stühle ohne Schleim. Cyanose geht zurück, keine Kolik. Er behält diese 2 Einläufe auch an diesem Tage gut und läßt sie in je 2 Portionen zurück. Die Einläufe werden nicht mehr fortgesetzt. Vom 11. X. angefangen täglich ein geformter Stuhl. 30. X. verläßt Pat. das Bett. (Während 5 Monaten keine Rezidive.)

Der Fall ist als eine sehr schwere Colitis mit Enteritis aufzufassen, die durch, mit Medikamenten kombinierten Darmspülungen (36. L.) in verhältnismäßig kurzer Zeit vollkommen geheilt wurde (Heilungsdauer etwa 2 Wochen).

Es ist hier wahrscheinlich, daß der verhältnismäßig leichtere Dünndarmkatarrh sich in den Dickdarm fortsetzend, dort eine schwere Entzündung hervorgerufen hat; die Enteritis hat sich jedoch nicht verschlechtert, sondern ist parallel der Besserung der Colitis in Heilung übergegangen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch die Heilung des Dünndarmkatarrhes indirekt mit der verwendeten Therapie zusammenhängt, da es alther bekannt ist, daß die Sekretion von Salzsäure und Pepsin durch Dickdarmspülungen angeregt wird. Der Beweis durch Einführung der Magensonde konnte bei dem entkräfteten Patienten nicht erbracht werden.

Fall 3. Inf. K. M. Mäßiger Alkoholiker (2—3 l. Wein täglich); seit 7 Tagen Fieber (38° C.), fortwährend blutig schleimige grünliche Stühle mit starkem Tenesmus, kein Erbrechen, guter Appetit, schläft gar nicht, kann nicht stehen. Objektive Symptome: Pat. war stark abgemagert, cyanotisch, Haut hält lange die aufgehobene Falte war trocken, Stimme belegt. Über den Lungen keine percutorischen oder askultatorischen Abweichungen. Herzdämpfung nach allen Richtungen etwas vergrößert, Puls kleinwellig kaum tastbar, leicht zu unterdrücken, Pulszahl etwa 130. Colon sygmoideum und Leber sind gut zu tasten, Milz nicht tastbar. Temperatur 38,6° C. — 27. VII. Zahl der Stuhlentleerungen in 24 Stunden 78! Bauch eingezogen, diffus druckempfindlich. Therapie 5 proz. intravenöse Kochsalzinfusion ($^1/_2$ l.), 2 ccm Oleum camphor., 10 g. Wismuth. — 28. VII. 55 Stühle, Aussehen wie am Vortage. Temperatur 37,8° C., 40 Tropfen Tinctura opii, feuchtwarme Einpackungen. — 29. VII. In der Nacht 13 unverändert, grünlich-schleimige Stühle. Wir beginnen die Darmspülungen. Von den 6 Einläufen wird keiner behalten, sondern neben dem Glasansatz zurückgelassen. 21 Stühle während des Tages. Temperatur 37,2° C. — 30. VII. 11 schleimig-grünlich-wässerige Stühle während der Nacht. Während des Tages 4 Einläufe und 13 Stühle. — 31. VII. 2 Einläufe, noch immer ohne Resultat, 13 Stühle, Temperatur 36,5° C. Hochgradige Kachexie. — 1. VIII. Zwecks Beobachtung keine Darmspülung. Therapie:



40 Tropfen Opiumtinktur, 10 g Wismuth. $^1/_2$ l 5 proz. intravenöse Kochsalzinfusion, 2 Campherinjektionen à 0,2 g. 18 Stühle; Aussehen unverändert. — 2. VIII wurden neue Darmspülungen vorgenommen. — Von den 6 Spülungen konnten einige paar Minuten lang behalten werden, während des Tages 18 grünlich-schleimige Stühle. — 3. VIII. in der Nacht ähnliche Stühle. An diesem Tage werden 4 Einläufe je 1 Minute behalten und in je 4 Portionen entleert. 16 Stühle. — 4. VIII. in der Nacht 5 Stühle wie früher; kann den Einlauf nicht behalten, während des Tages 10 Stühle. Zum Ersatz des Flüssigkeitsverlustes und Hebung der Herztätigkeit werden eine 5 proz. intravenöse Kochsalzinfusion ($^1/_2$ l.) sowie mehrere Campherinjektionen gegeben. Außerdem dreimal Wismuth à 4 g. und dreimal Opiumtinktur (je 20 Tropfen). — 5. VIII. in der Nacht sechs schleimig-wässerige, grünlich gefärbte Stühle. $^1/_2$ 7 Uhr früh Exitus. Sektionsbefund: Enteritis chronica cum destructione partim totalis mucosae intestini tenuis, praecipue intestini ilei; gastritis chronica. Degeneratio parenchimatosa organorum praecipue cordis.

Das Versagen der Behandlung wird durch das vorgeschrittene Stadium der Erkrankung, sowie durch die schwere Entzündung des Dünndarms erklärt. Der Sektionsbefund ist typisch. In anderen zur Sektion gekommenen Fällen fanden wir, daß die Colitis schon in Heilung begriffen ist, die Geschwüre granulieren, während der Dünndarm in ganzer Ausdehnung diffus entzündet ist. In vivo sahen wir in diesen Fällen, daß der schwere Durchfall durch die Spülungen wesentlich gelindert, die Dünndarmentzündung jedoch nicht beeinflußt wurde. Nur einmal sahen wir Heilung bei einer Kombination von schwerer Colitis mit schwerer Dünndarmentzündung. (Sichtbare Darmperistaltik, Abscheu vor Speisen, Erbrechen, Singultus, täglich 20—30 stark blutig-grünlich-schleimige Stühle, schmerzhafter Stuhlgang, Fieber usw.) Wir haben hier trotz peritonealen Reizerscheinungen als ultimum refugium die Darmspülungen vorgenommen, in deren Folge der quälende Durchfall aufgehört hat, der entkräftete Kranke hat sich ausgeschlafen usw. Nach dieser Zeit mußte der Patient abgeschoben werden, über sein weiteres Schicksal konnte ich nichts erfahren.

Zusammenfassung.

1. Die Ätiologie der beschriebenen schweren Darmentzündung ist nicht einheitlich und bis heute unbekannt.

2. Im Felde kam eine große Zahl, im Frieden selten gesehener, schwerer diffuser Darmentzündungen vor, deren klinisches Bild der bacillären Dysenterie oder der Colitis chronica purulenta nahesteht, jedoch mit diesen nicht identisch ist.

3. Die Behandlung der Colitis mit systematischen Darmspülungen (großen Mengen warmen Wassers) ist der Therapie per os mindestens gleichwertig, gewöhnlich aber bedeutend überlegen. Die Wirkung evtl. beigegebener Arzneien bleibt weit hinter jener der mechanischen Wirkung der eingegossenen und entleerten Flüssigkeit zurück.



(Aus der Medizinischen Klinik [Geh. Medizinalrat Minkowski] und dem Pathologischen Institut [Professor Henke] der Universität Breslau.)

Zur Klinik und Pathologie der Sublimatnephrose.

Von

Dr. H. Gorke und Dr. G. Töppich,

Assistenten.

Die Anregung zu folgender klinischer und anatomischer Untersuchung gab ein Fall von Sublimatvergiftung, der von verschiedenen Gesichtspunkten aus ein besonderes Interesse bot. Das Verhalten der Nieren durch Hg-Intoxikation ist schon verschiedentlich eingehend studiert worden, und zwar naturgemäß mehr am Versuchstier als am Menschen. Unser Fall zeigt insofern einen besonderen Verlauf, als bei ihm die Lebensdauer bis zum Eintritt des Todes sich auffallend lange Zeit hinzog. Dadurch wurde uns Gelegenheit gegeben, ausgiebige klinische Untersuschungen vorzunehmen und deren Ergebnisse vergleichend den autoptischen Befunden gegenüberzustellen. Vor allen Dingen sind es die Untersuchungen der Blutzusammensetzung, durch die wir glauben, die bisherigen Kenntnisse über die physiologischen Vorgänge bei der Sublimatnephrose ergänzen zu können.

Es folgt zunächst eine kurze Darstellung des Krankheitsverlaufes.

Gustav O., 20jähriger junger Mann mit Gesichtslupus nimmt am 15. IV. 1920 9^h abends nach reichlicher Abendmahlzeit 7 g gelösten Sublimats. 1 Stunde später Aufnahme in die medizinische Klinik. Sofortige Magenspülung. Ausgedehnte Verätzung der Mundschleimhaut, starker Meteorismus. 4 Tage lang völlige Anurie, profuse Durchfälle, leichte Temperatursteigerung, häufiges Erbrechen. Im Stuhl wird chemisch Blut nachgewiesen. Blutdruck 180 mm Hg, Körpergewicht 44,7 kg. Starke Mattigkeit, leichte Somnolenz. Am 3. Krankheitstage deutliches Gesichtsödem, am 5. Tage geringe Harnabsonderung (30 ccm, 1008 spez. Gew.). Allmählich nimmt die Urinabsonderung zu, die Diarrhöen halten nach Eintritt der Diurese im ganzen 14 Tage an. Am 26. Krankheitstage setzt eine Polyurie ein; gleichzeitig geht die Zahl der Stuhlentleerungen zurück. Die Stomatitis mercurialis, die einen Ausfall zahlreicher Zähne zur Folge hat, hält bis zum Tode an. In den letzten Lebenstagen tritt von neuem eine ödematöse Schwellung des Gesichtes auf; auch am Rücken bilden sich geringe Ödeme aus. Am 29. IV. 1920 plötzliches Auftreten von Somnolenz, von krampfhaften Gesichtszuckungen und von heftigen Kopfschmerzen.

Am 30. IV. 1920 6^h p. m. wird zur Entlastung des Hirndruckes bei dem liegenden Pat. eine Lumbalpunktion vorgenommen. Die Höhe des Liquordruckes be-





trägt im Anfang mehr als 600 mm H_2O, so daß einige Tropfen von Cerebrospinalflüssigkeit aus dem Meßrohr herausspritzen. Es werden höchstens 4—5 mm Liquor abgelassen. Der Druck bleibt zunächst noch über 500 mm H_2O. Dann sinkt langsam die Flüssigkeitssäule im Steigrohr unter 150 mm ab. Auf einmal wird der Kranke cyanotisch und dyspnoisch. Unter sistierender Atmung erfolgt plötzlich der Exitus.

Liquor: klar, keine Pleocytose, Nonne-Apelt und Pandy negativ, bakteriologisch steril.

Krankheitstag	Körpergew. in Kilo	Blutdruck mm Hg (Riva Rocci)	Urin							Serum		Bemerkungen
			Menge	Spez. Gew.	Eiweiß	Sediment	NaCl %	N %	Δ	NaCl %	δ	
1	44,7	180	Anurie	—	—	—	—	—	—	—	—	Erbrech., Durchfälle. Im Stuhl
4	46,8	180	Anurie	—	—	—	—	—	—	—	—	Guajak + Rest N = 158 mg.
8	47,8	170	650	1008	1,5‰	verfettete Cyl., rote Blutkörperchen, Leukocy-	—	—	—	—	—	Am 5. Tag 30 ccm Urin, 6—8 Darmentleerungen.
11	46,5	180	100	1009	—	ten, Epithelien.	—	—	—	—	—	6—8 wäßrige Stühle.
15	44,8	175	200	1006	Spuren	Erythrocyt., Leu-	0,09	0,67	—0,47	0,59	—0,7	Rest N = 45 mg.
19	41,2	165	400	1005	—	kocyten,	0,13	—	—	0,62	—	4—6 Stühle.
23	39,6	150	1800	1008	Spuren	verfettete Epithel.	0,08	0,23	—0,23	—	—	Diarrhöen hören auf.
27	38,5	150	2700	1002	Spuren	Leukocyten,	0,09	0,2	—0,27	—	—	Normal geformter Stuhl.
31	40,5	155	3700	1002	0	Epithel.,	0,12	0,154	—0,24	—	—	—
35	41,7	150	3500	1004	0	wenig Erythroc.	0,1	0,124	—0,23	0,65	—0,72	Rest N = 42 mg.
39	42,4	150	2500	1002	0	wenig	0,1	0,137	—0,25	0,65	—0,69	Rest N = 39 mg.
42	44,5	155	2000	1003	0	Leukocy-	0,09	—	—0,29	0,64	—0,7	—
45	—	—	3000	1002	0	ten.	—	—	—	—	—	—

Betrachten wir nun das funktionelle Verhalten der Nieren an Hand dieser Tabelle, so zeigt sich, daß die 4 Tage andauernde Anurie in ein 21 tägiges oligurisches Stadium übergeht, welches wieder von einer excessiven Polyurie abgelöst wird. Wir sehen im ersten Stadium ein völliges Aussetzen der Nierenfunktion, wie es gewöhnlich bei der Quecksilberschädigung der Niere zur Beobachtung kommt. Im oligurischen und polyurischen Stadium fällt vor allen Dingen die Hyposthenurie auf, welche hauptsächlich durch die höchst mangelhafte NaCl-Ausscheidung bedingt ist. Diese bleibt sowohl absolut wie auch prozentualiter niedrig. In dem funktionsuntüchtigen Zustand der Nieren werden Urine von sehr niedrigem Kochsalzgehalt (0,07—0,13%) und von äußerst geringer



Gefrierpunktserniedrigung (—0,19 bis —0,47° C) produziert. Demzufolge kommt es zu einer Chloranhäufung im Blute, zu einer Hyperchlorämie mit Werten von 0,63—0,65%. Auch die osmotische Konzentration, d. h. der Gehalt des Blutes an gelösten Bestandteilen, steigt außerordentlich stark an, was sich in einer Erhöhung der Gefrierpunktserniedrigung bis zu —0,72° C (statt —0,56° C) ausdrückt. Diese Hyperchlorämie und Hyperosmose ruft eine starke Polydipsie und Polyurie hervor, wie es bei ganz andersartigen Krankheitsbildern, z. B. bei der chronischen Schrumpfniere und in ausgesprochenem Maße beim Diabetes insipidus der Fall zu sein pflegt.

Diese Hyperosmose ist im wesentlichen bedingt durch die NaCl-Reaktion, dagegen ist die Störung der Stickstoffausscheidung nicht erheblich ausgeprägt.

Der Reststickstoff ist nur im anurischen Stadium mit 158 mg am 4. Krankheitstag erhöht. Während des oligurischen und polyurischen Stadiums bleiben die Werte für Rest-N niedrig; sie schwanken zwischen 38 und 42 mgr in 100 ccm Plasma. — Der Eiweißgehalt im Harn ist verhältnismäßig sehr gering. Nach den Angaben der Literatur verschwindet bei der Sublimatnephrose die Albuminurie gewöhnlich in den ersten Tagen. Auch wir konnten diese Beobachtung bestätigen. Im Urin werden zuerst verfettete Epithelien, einige Zylinder, zahlreiche Leukocyten und spärliche Erythrocyten gefunden. Zuletzt enthielt das Sediment nur Epithelien und Leukocyten.

Wie in den meisten Fällen von Sublimatintoxikation blieb in der ersten Zeit ein universeller Hydrops aus. Nur in den letzten Lebenstagen konnte ein Hydrothorax und ein Ascites nachgewiesen werden. Die Gesichtsödeme, die man häufig bei Kranken mit Sublimatnephrose im Stadium der Rekonvaleszenz beobachten kann, waren im Anfang und kurz vor dem Tode auffallend. Nach der Vergiftung bis zuletzt klagte der Kranke über allgemeine Schwäche, über Schmerzen, Wundsein und Metallgeschmack im Munde. Der Hämoglobingehalt des Blutes nahm immer mehr ab und betrug zum Schluß nur noch 23%. Die Stomatitis mercurialis und die Schädigung des Blutes sprechen mit größter Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Giftwirkung des Quecksilbers bis zum Lebensende anhielt. Wenn die Funktionsleistungen der Niere bis zuletzt beeinträchtigt waren, so können wir dafür die noch anhaltende Hg-Intoxikation verantwortlich machen.

Der Blutdruck bleibt im allgemeinen bei der Sublimatvergiftung niedrig. Kolb stellte bereits wenige Stunden nach dem Einsetzen der akuten Nephrose eine Erhöhung des Blutdruckes bis zu maximalen Werten fest. Heineke glaubt, daß diese Blutdrucksteigerung abhängig ist von der plötzlich eintretenden Anurie und einer daraus folgenden Harnintoxikation des Organismus. Volhard führt ebenfalls die Er-



höhung des Blutdruckes auf die Harnvergiftung und nicht auf die anatomischen Veränderungen in den Nieren zurück. Solange die Anurie anhält, bleibt der Blutdruck hoch, um beim Eintritt der Diurese zurückzugehen. Auch bei unserm Fall konnte die Beobachtung dieser Autoren bestätigt werden. Kurz nach der Vergiftung stieg der Blutdruck auf 180 mm, am 5. Krankheitstage auf 190 mm Hg nach Riva-Rocci, um allmählich bei einsetzender Harnabsonderung zu sinken. Immerhin war der Blutdruck bis zum Tode im Gegensatz zu den bisherigen Beobachtungen bis 150 mm Hg erhöht.

Als das polyurische Stadium eintrat und die gastrointestinalen Erscheinungen einigermaßen zurückgingen, gewann man den Eindruck, daß der Krankheitsverlauf sich günstig entwickeln würde. Die große Wasserretention der letzten Krankheitswoche trotz der bestehenden Polyurie (vgl. Gewichtskurve), die Entwicklung von Ascites und Hydrothorax und vor allen Dingen die plötzlich bedrohlich werdenden Erscheinungen von Hirndrucksteigerung ließen die Hoffnung für das Durchkommen des Kranken zweifelhaft erscheinen. Auf die Art der Todesursache soll noch später eingegangen werden.

Die 15 Stunden nach dem Tode vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund:

Intoxicatio per hydragyrum bichlorat.

Tiefgehender Defekt des Weichteilanteiles der äußeren Nase durch Lupus. Hydrothorax, Ascites. Hydropericardium. Degeneratio adiposa cordis, Oedema pulmon. Tuberculosis vetus pulmon. lob. sup. sin., Oedema laryngis. Enteritis et Colitis catarrhal. Infiltratio adiposa hepatis. Oedema cerebri. Degeneratio parenchym gravis renum. Bei der Hirnsektion fällt auf, daß das Kleinhirn dem Foramen magnum fest aufliegt, so daß der Rand des Hinterhauptloches als zirkulär verlaufende Impression an der Unterfläche des Cerebellum deutlich hervortritt.

Nierenbefund. Beide Nieren vergrößert, Nierenkapsel gespannt, leicht abziehbar. Oberfläche glatt, Venensterne deutlich sichtbar. Konsistenz vermindert. Farbe weiß-grau. Rinde verbreitert. Zeichnung zwischen Rinden- und Marksubstanz stark verwaschen. Gewicht der rechten Niere 175 g (normal nach Orth 150 g)

Mikroskopischer Nierenbefund. Das gesamte Kanälchensystem ist in hohem Maße dilatiert. In den erweiterten Lumina liegen verschiedentlich vereinzelte desquamierte Epithelien, spärliche nekrotische Zellmassen und Eiweißgerinnsel. Die Tubuli contorti sind allenthalben gut erhalten. Ihr auffallend zellreiches Epithel erscheint deutlich abgeflacht, bei weitem nicht mehr so hoch zylindrisch, wie normale Nieren es aufweisen. Es zeigt ein sehr verschiedenartiges Bild. Im allgemeinen überwiegen hier hochkubisch oder zylindrisch gebaute Zellformen. Die Zellgrenzen sind zumeist als spaltförmige Lücken wahrzunehmen. Die Kerne dieser Zellen sind sehr groß, hell, oft bläschenförmig von runder oder ovaler Form und liegen basal. Daneben finden sich stark dunkelgefärbte Kerne von gleicher Größe, aber oft von nicht mehr abgerundeten Konturen. Das Protoplasma ist unscharf abgegrenzt, von hellerer Färbung und häufig wabig strukturiert. Nirgends fand sich eine Spur von Bürstenbesatz. Noch leidlich erhaltene desquamierte derartige Zellen oder ihre nekrotischen Bestandteile findet man gelegentlich im Lumen der Tubuli liegen. Die Epitheldesquamation tritt verschiedentlich bald hier, bald da

mehr oder weniger ausgeprägt hervor, ist aber keineswegs im mikroskopischen Bilde vorherrschend. Häufig sind die Tubuli ganz leer oder man findet in ihnen nur spärliche Eiweißgerinnsel. Neben diesen an Zahl überwiegenden Zellformen treten noch andersartige Zellen auf, die wesentlich kleiner, flach oder kubisch gestaltet sind, und deren Protoplasma dunkler nuanciert erscheint. Ihr Kern kann verschiedenartige Formen aufweisen; meist ist er kurz und plump, oft wurst- oder sichelförmig, immer aber dunkler und kleiner als die Kernform der oben beschriebenen Zellart. Diese Zellen liegen gewöhnlich einzeln oder in wenigen Exemplaren der Basalmembran an und schieben sich zwischen die ersterwähnten Zellen ein. Doch findet man sie auch häufig losgelöst und an nekrotische Massen angelagert. Ganz vereinzelt konnten wir Mitosen beobachten.

Die Schaltstücke zeigen einen im allgemeinen regelmäßigen, sehr dichten Zellbelag und lassen keinerlei Zerstörung durch nekrotisierende Prozesse erkennen. Die Zellkerne sind hier häufig verändert, teils hell, bläschenförmig und groß, teils klein und auffallend dunkel tingiert oder von zackigen Konturen. An Zellen mit länglichen dunklen Kernen fällt oft eine intensivere Färbbarkeit des Zelleibes auf. Im Lumen der Schaltstückchen findet man zumeist ein fein geronnenes Eiweißnetz und gelegentlich auch an nekrotische Massen angelagerte Zellen, die aus den Tubuli contorti zu stammen scheinen. An den erweiterten Henleschen Schleifen und den Sammelröhrchen ist das Epithel ebenfalls intakt und sehr dichtstehend. Zwischen den hohen Zellen der dicken Schenkel und den Sammelröhrchen liegen des öfteren einzelne längliche schmale Zellen mit langen radiär stehenden, stark dunkel gefärbten Kernen eingereiht. Der gelegentlich angetroffene Inhalt der erweiterten Lumina zeigt die gleichen Bestandteile, wie wir sie in den Schaltstücken gefunden haben. Die Fettfärbung mit Sudan führte an keinem der verschiedenen Kanälchenabschnitte zu einem positiven Ergebnis.

Der Kapselraum der Glomeruli ist ziemlich weit und leer. Die Endothelkerne sind nicht vermehrt. Das Kapselepithel ist nicht desquamiert. Die Gefäßschlingen sind reichlich bluthaltig. An den Interstitien fanden sich keinerlei Veränderungen. Bindegewebswucherungen und Zellinfiltrate kamen nirgends zur Beobachtung.

Das hier entworfene mikroskopische Bild erscheint komplizierter, als es in Wirklichkeit ist. Um es richtig deuten zu können, müssen wir uns zunächst erst einmal darüber klar werden, was für Prozesse sich bei den früheren Stadien der Sublimatvergiftung an den Nierenepithelien abspielen. Wir stützen uns hierbei hauptsächlich auf die Ergebnisse der exakten Untersuchungen von Heinecke und Fahr. Unter der direkten Einwirkung des Quecksilbers auf die Epithelien erfolgt ein rascher Zelltod. Von dieser schweren, ausgedehnten und rapid einsetzenden Epithelnekrose sind vor allem die Tubuli contorti befallen, und von diesen soll zunächst nur die Rede sein. Hier spielen sich die für den weiteren Ausgang der Erkrankung ausschlaggebenden und lebenswichtigen Prozesse ab. An die Nekrotisierung des Epithels schließt sich als nächster Vorgang die Verkalkung an. Schon nach kurzer Zeit lagern sich in den toten Zellmassen Kalksalze ab, ein Prozeß, der für die Sublimatnephrose als charakteristisch angesprochen wird. Sehr früh, fast gleichzeitig mit diesen Vorgängen, setzt nun eine ausgedehnte Regeneration des Epithels ein, die ihren Ausgang von den überlebenden Zellen des im übrigen nekrotisierten Zellbelages nimmt. Nach der Ansicht



Heinekes fällt diesen, in großer Anzahl neugebildeten Zellen zunächst noch eine wichtige andere Aufgabe zu. Diese wuchernden Elemente sollen dazu beitragen können, die abgestorbenen Zellen von der Basalmembran und aus ihrem Zellverband zu lösen und die Zerfallsmassen zu resorbieren, indem sie sie während der Ausschwemmung durch das Kanälchensystem mehr oder weniger vollständig umschließen. Letzten Endes fallen sie selbst zum größten Teil der Resorption anheim. Der ganze Prozeß wird durch einwandernde Leukocyten unterstützt. Demgegenüber vertritt Fahr den Standpunkt, daß man zu weit gehen würde, wollte man von einer bestimmten Funktion der regenerierten Zellen in diesem Sinne sprechen. Die neugebildeten Zellen wachsen überall da hinein, wo sie Platz finden, also auch zwischen die nekrotischen Massen. Dadurch wird natürlich die Loslösung der toten Zellen gefördert, und es kann auch zur Umwachsung verkalkter oder abgestorbener Massen kommen, während aber im Gegensatz zu diesen mehr passiven Vorgängen lediglich die aus dem Blut herbeieilenden Leukocyten für die Resorption des toten Materials in Frage kommen.

Von diesen Vorgängen ist bei der Durchsicht der mikroskopischen Präparate nichts mehr zu sehen. Doch das darf uns nicht wunder nehmen, haben wir es doch hier mit einem Fall zu tun, bei dem das Leben relativ lange Zeit, 45 Tage, erhalten blieb und die beschriebenen Befunde einem Spätstadium angehören, wie es bisher noch nicht zur Untersuchung kam. Nach Entfernung der nekrotischen, zum Teil verkalkten Massen resultiert ein neugebildetes morphologisch vom Normalen gänzlich abweichendes unregelmäßiges Epithel. Die Zahl der Zellen nimmt mehr und mehr zu, ihre Form wird schließlich hochkubisch bis zylindrisch. Daneben findet man aber noch niedrige, flache, unregelmäßig gestaltete Zellen mit wurst- oder schwanzförmigen Kernen dazwischenliegen. Das ist der Befund, wie ihn unser mikroskopisches Bild in den Tubuli contorti zeigt. Diese Bilder decken sich zum Teil in weitgehendstem Maße mit den Abbildungen, wie sie Heineke vom neugebildeten Epithel gegeben hat. Wir haben histologisch zwei Arten von Zelltypen hierbei unterschieden. Der Genese nach handelt es sich aber um gleichartig entstandene Elemente, um regenerierte Epithelzellen. Die morphologische Verschiedenartigkeit dieser Gebilde beruht auf den verschiedenen Altersstufen, die wir hier vor uns haben. Die hochkubischen, zylindrischen, der normalen Zellform am meisten genäherten Zellen, möchten wir als ältere Regenerationsformen ansprechen. In den niedrigen, unregelmäßig geformten Gebilden glauben wir junge Stadien der Zellneubildung vor uns zu haben, wie sie bei frühzeitig tödlich verlaufenden Vergiftungsfällen mit Sublimat und Chrom massenhaft angetroffen werden, und wie sie von Thorel, Heineke, Fahr und Hanser genugsam charakterisiert worden sind. Zwischen diesen beiden grob

morphologisch unterschiedenen Formen bestehen zahlreiche Übergänge. Der so neu entstandene Epithelbelag erweist sich im histologischen Bilde als mehr oder weniger schwer geschädigt und zwar sind es fast ausschließlich die älteren Zellformen, die der Degeneration und der Desquamation anheimfallen. Mit dem anatomischen Befund stehen die klinischen Untersuchungsergebnisse in voller Übereinstimmung, aus denen mit Deutlichkeit hervorgeht, daß die funktionelle Leistungsfähigkeit dieser Zellen schwer beeinträchtigt ist. Diese Beobachtung ist an und für sich nicht neu. Thorel, Heineke und Hanser haben darauf schon aufmerksam gemacht. Doch handelt es sich hierbei um Fälle, die bereits in früheren Stadien der Giftwirkung erlagen. Immerhin ist es für unseren Fall merkwürdig, daß ein derartiger Befund noch $1^1/_2$ Monate nach der Vergiftung erhoben werden konnte, während man hätte annehmen können, daß in solch langer Zeit die Regeneration, die doch so früh und so ausgiebig einzusetzen pflegt, zu einem vollständigen und funktionstüchtigen Epithelbelag hätte führen können. Diese mehr subakute Form der Hg-Schädigung an den neugebildeten Tubuli contorti zeigt also ein von der akuten nekrotisierenden Sublimatnephrose vollständig verschiedenes Bild. Rapide Zellnekrose und Kalkbildung sind nicht zu beobachten; auch die regenerativen Vorgänge verlaufen nicht mehr so stürmisch und überstürzt, wie wir es in den früheren Stadien zu sehen gewohnt sind. Als Ursache der andersartigen, noch weiter fortbestehenden Schädigung der neugebildeten Zellen möchten wir annehmen, daß das Gift noch nicht völlig ausgeschieden ist und die Noxe noch weiter wirksam ist. Hierfür scheint auch das klinisch beobachtete Symptom eines ganz charakteristischen Metallgeschmackes im Munde zu sprechen, über den der Kranke bis zu seinem Tode ständig geklagt hatte. An den übrigen Kanälchenabschnitten treten die degenerativen Erscheinungen völlig zurück. Zellreichtum und vereinzelt aufgetretene neugebildete Zellen sprechen aber dafür, daß auch hier ein regenerativer Reiz wirksam ist. Im Gegensatz zu den Befunden Heinekes läßt unser Fall jegliche Veränderung im Zwischengewebe vermissen. Auch wurden, wie bereits erwähnt, nirgends Kalkablagerungen gefunden. Nach Fahr scheinen die Fälle mit frühzeitiger Verkalkung auch zu frühzeitigen stärkeren entzündlichen Reaktionen in den Interstitien zu führen, wobei er annimmt, daß die in den Kanälchen liegenden Kalkmassen im Sinne von Fremdkörperwirkung die entzündliche Reaktion im Zwischengewebe auslösen. An der Hand eigener Beobachtungen teilt er den Verlauf der Sublimatnephrose in zwei verschiedene Formen ein. Das eine Mal kann die Vergiftung zu ausgedehnter rascher Zellnekrose führen ohne nennenswerte Kalkablagerungen und ohne entzündliche Vorgänge im Zwischengewebe; das andere Mal können sich schon sehr früh Kalkkonkremente in den geschädigten Epithelien ablagern und



interstitielle Prozesse auftreten. Wie seine Befunde zeigen, können beide Formen nebeneinander vorkommen, ohne daß das eine Stadium in das andere überzugehen braucht. Da Beobachtungen über das Vorkommen von Kalkablagerungen bei Fällen mit einer so langen Lebensdauer wie bei unserem Fall in der Literatur nicht vorliegen, ist es schwer, daraufhin zu schließen, ob bei unserem Fall die Verkalkung in früheren Stadien überhaupt ausgeblieben ist, oder ob wir diesen Vorgang jetzt deshalb vermissen, weil die Kalkkonkremente bereits völlig zur Ausscheidung gekommen sind und aus einem unbekannten Grunde in den aufs neue nekrotisch werdenden Zellen solche nicht mehr abgelagert werden. Immerhin erscheint es doch mehr berechtigt, unseren Fall denjenigen Formen von Fahr anzugliedern, die neben rasch einhergehender Nekrose im Frühstadium, Kalkablagerung und interstitielle Entzündung vermissen lassen, denn sonst wären doch wohl noch Spuren von Kalk in den toten Zellmassen zu finden gewesen. Die Ansicht Fahrs, daß die interstitielle Entzündung in einer gewissen kausalen Anhängigkeit von der Kalkbildung steht, würde dadurch eine weitere Stütze erfahren.

Was die Prognose für eine völlig dauernde Ausheilung anbetrifft, so möchten wir sie gerade für diese Form des Vergiftungsablaufes günstig stellen, bei der interstitielle Vorgänge ausbleiben und somit die Gefahr von späteren schrumpfenden Prozessen in Wegfall kommt. Voraussetzung ist allerdings hierfür, das der Patient das akute Stadium der rasch einsetzenden schweren Zellnekrose übersteht. Daß aus den regenerativen Heilungsvorgängen wieder voll funktionstüchtige Nieren resultieren können, dafür sprechen diejenigen Fälle von Sublimatnephrose, die mit dem Leben davon kommen. Auch die Beobachtungen von Hanser bei Nierenveränderungen von Chromatvergiftungen, die fast völllig analog verlaufen, sprechen sich in diesem Sinne aus. Die günstige Prognose, die dieser Autor auf Grund der histologischen Bilder, bei denen nur geringe interstitielle Infiltrate vorhanden waren oder ganz fehlten, für den Ausgang der Nierenaffektion bei den überlebenden Kranken stellte, wurde zwar zunächst von klinischer Seite mit großer Skepsis aufgenommen, konnte aber im weiteren Verlauf einer längeren, genauen klinischen Beobachtung dieser Patienten nur voll und ganz bestätigt werden.

Von klinischer Seite wurde in vorliegendem Falle die Prognose nach Aufhören des anurischen Stadiums und nach Einsetzen der excessiven Polyurie zunächst als günstig aufgefaßt. Aus bestimmten klinischen Symptomen, wie Metallgeschmack und Wundsein im Munde, Zahnausfall und Stomatitis mercurialis, glauben wir mit Sicherheit annehmen zu können, daß die Giftwirkung, wenn auch in etwas gemilderter Form, bis zum Tode fortbestand und eine Schädigung der sich dauernd neu-



bildenden Epithelien zur Folge hatte. Wäre das Sublimat vor Eintritt des Todes bereits völlig zur Ausscheidung gelangt, so hätte die günstige prognostische Beurteilung vom anatomischen Standpunkt aus vollkommen zu recht bestanden. Dann wäre nach Aufhören der Noxe das junge Epithel nicht weiter geschädigt worden, und es hätte mit großer Wahrscheinlichkeit allmählich seine volle Funktionstüchtigtkeit erlangt. Das Fehlen jeglicher interstitieller Entzündung hätte die Gefahr späterer sekundär schrumpfender Prozesse ausgeschaltet und eine absolut günstige Beurteilung erlaubt.

Mit diesen morphologischen Vorgängen und dem anatomischen Bild sind die physiologischen und klinischen Beobachtungen weitgehend in Einklang zu bringen. Im direkten Anschluß an die Aufnahme der Sublimatlösung in den Körper tritt sofort eine schwerste Störung der Nierenfunktion ein, die sich klinisch in einer völligen Anurie äußert. Dieser allgemein bekannte und fast immer beobachtete Vorgang findet wahrscheinlich seine anatomische Erklärung in einem mechanischen Prozeß, nämlich in einer Verstopfung der Harnkanälchen, besonders der Tubuli contorti durch die akut einsetzende schwerste Epithelnekrose. Für das Zustandekommen der Anurie durch den rein mechanischen Vorgang spricht das Intaktbleiben des Glomerulusapparates bei allen im Frühstadium beobachteten Fällen von Sublimatnephrose. Diese völlige Ausschaltung der Nierentätigkeit übersteht nur ein geringer Teil der Kranken. Kommt es zu einer Resorption der die Tubuli verlegenden toten, zumeist verkalkten Zellmassen — sei sie bedingt durch Leukocyteneinwanderung oder durch die neugebildeten Epithelzellen — und wird hierdurch das Abflußsystem durchgängig, so stellt sich allmählich eine Harnabsonderung in geringem Maße wieder her. Die im oligurischen Stadium auftretende Hyposthenurie, welche sich vor allen Dingen in der Absonderung eines äußerst NaCl-armen Harns zeigt, ist zurückzuführen auf eine schwere Funktionsstörung der Tubuli contorti. Diese Beobachtung findet ihre anatomische Grundlage in der Zerstörung und Desquamation der Epithelien dieser Kanälchenabschnitte und deren Ersatz durch einen morphologisch minderwertigen und physiologisch untüchtigen Zellbelag. Bereits Schlayer und Hedinger haben experimentell den Beweis erbracht, daß Sublimat und Chrom hauptsächlich das tubuläre System schädigen, während Arsen und Kanthariden an den Glomeruli angreifen.

Der Befund, den wir klinisch und anatomisch erhoben haben, bestätigt u. E. die Annahme derjenigen Autoren, die sich für die NaCl-Ausscheidung durch die Tubuli contorti und die Wasserdiurese durch die Glomeruli aussprechen. Wenn wir nach Beseitigung der mechanisch



bedingten Anurie anstatt einer normalen eine stark verminderte Harnmenge beobachten konnten, so müssen wir dieses oligurische Stadium auf zwei Momente zurückführen. Das eine Mal ist die Harnproduktion dadurch herabgesetzt, weil das Abflußsystem noch nicht völlig durchgängig ist, das andere Mal bedingt die toxische Schädigung der Darmschleimhaut eine reichliche extrarenale Wasserabgabe, die sich klinisch in profusen Diarrhöen zu erkennen gibt. Hand in Hand mit der zunehmenden Durchgängigkeit der Tubuli und mit dem Abklingen des intestinalen Krankheitsprozesses, nimmt die renale Wasserdiurese fortschreitend zu, so daß sich allmählich bei dem Kranken eine ausgeprägte Polyurie herausbildet. Die bis zum Tode anhaltende vermehrte Wasserdiurese möchten wir für eine Zwangspolyurie ansehen. Ihr Zustandekommen ist nach unserer Meinung abhängig von folgendem Vorgang. Zunächst bedingt die anatomische und physiologische Minderwertigkeit der Tubuli contorti eine ungenügende NaCl-Ausscheidung. Es kommt trotz kochsalzarmer Kost zu einer Hyperchlorämie und zu einer Erhöhung der molekularen Konzentration im Blutserum. Diese Störung des osmotischen Gleichgewichtes im Blute, die also vor allen Dingen auf einer Chloranhäufung beruht, verursacht eine vermehrte Wasserzufuhr infolge des beim Kranken auftretenden starken Durstgefühls. Die Polydipsie und Polyurie sind also proportional dem Grade der Übersalzung des Blutes. Die anatomische Unversehrtheit des glomerulären Apparates und seine volle funktionelle Leistungsfähigkeit schafft einen kompensatorischen Ausgleich für die mangelnde Chlorausfuhr des tubulären Systems durch vermehrte Wasserdiurese, wie sie sich in der Steigerung der absoluten Na-Cl-Absonderung im polyurischen Stadium zeigt. Beträgt doch z. B. die zuletzt ausgeschiedene Kochsalzmenge in 3700 ccm Urin im ganzen 3,7 g gegenüber einer absoluten NaCl-Ausfuhr von 0,3 g im oligurischen Stadium (bei einem Salzgehalt der Nahrung von 6—8 g).

Der Reststickstoff während der anurischen Periode ist um ein mehrfaches erhöht, während er mit Einsetzen und Zunahme der Diurese auf normale Werte herabsinkt. Damit steht in vollem Einklang das Ausbleiben einer azotämischen Urämie.

Zum Schluß wollen wir noch näher auf die Todesursache eingehen, die ein gewisses Interesse zu bieten scheint. Wie bereits erwähnt, trat der Tod während der Lumbalpunktion ein. Die Einpressung des Cerebellums und der Medulla oblongata in das Foramen magnum und das deutlich ausgebildete Hirnödem beweisen zusammen mit den klinischen Symptomen (Kopfschmerzen, Hirndruck, Gesichtskrämpfe) das Anwachsen des intrakraniellen Druckes. Durch die Lumbalpunktion wurde infolge plötzlicher Druckentlastung die bereits infolge des wachsenden Hirnödems vorbereitete, aber noch nicht vollkommen ausgebil-

dete Kommunikationsverlegung zwischen Schädel- und Wirbelkanalhöhle vollständig. Hierdurch kam es zu einer völligen Einpressung des Kleinhirns in das Foramen magnum und zu einer sofortigen Kompression der Medulla oblongata und des Atemzentrums, was den plötzlichen Tod zur Folge hatte. Somit können wir unseren Fall den Fällen von plötzlichem Exitus durch Lumbalpunktion bei hohem Hirndruck anreihen, die Schönbeck aus der Literatur kürzlich mitgeteilt hat. Es erscheint deshalb nicht unwichtig, darauf hinzuweisen, daß bei klinischem Verdacht eines Hirnödems eine Lumbalpunktion die schwersten Folgen nach sich ziehen kann und unter solchen Bedingungen als therapeutischer Eingriff nur mit größter Vorsicht vorgenommen werden darf. Die wichtigste Vorsichtsmaßregel sehen wir vor allen Dingen darin, daß man unter den gegebenen Verhältnissen den Liquor nur ganz allmählich und tropfenweise durch Senken des Druckrohres abfließen läßt. Hierdurch erscheint die Möglichkeit gegeben, den Hirndruck herabsetzen zu können, ohne daß es zu einer Kommunikationsunterbrechung kommt.

Literatur.

Hanser, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 16. — Heineke, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1909, **45**. — Kolb, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 582. — Schönbeck, Inaug.-Diss. Berlin 1915. — Thorel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1903, **77**. — Volhard, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen 1918. — Volhard-Fahr, Die Brightsche Nierenerkrankung 1914.



(Aus der Medizinischen Klinik Tübingen [Vorstand: Prof. Dr. O. Müller].)

Hypertonie und Blutzucker.

Von

Franz Härle.

Im Jahre 1906 teilten Liefmann und Stern mit, daß bei Diabetes mit zunehmender Krankheitsdauer die Höhe des eben noch Glykosurie erzeugenden Blutzuckerspiegels zunehme; dies sei insbesondere der Fall, wenn der Diabetes mit Morbus Brighti kompliziert sei. Im folgenden Jahre veröffentlichten Schur und Wiesel, daß bei Morbus Brighti Mengenzunahme des chromaffinen Systems vorhanden sei bzw. daß es ihnen gelungen sei, im Nephritikerserum Adrenalin nachzuweisen.

Diese Mitteilungen veranlaßten Neubauer, eingehende Untersuchungen über den Blutzuckergehalt bei Nierenerkrankungen anzustellen. Als Ergebnis dieser Untersuchungen teilte er 1909 mit, daß in der Tat bei Hochdrucknephritis Hyperglykämie ohne Glykosurie bestehe und daß er beides, Hypertonie und Hyperglykämie bei Nierenkrankheiten, in Beziehung zu einer veränderten Nebennierenfunktion setze. Neubauers Veröffentlichung gab in der Folgezeit einer Reihe von Forschern Veranlassung zu diesbezüglichen Untersuchungen, insbesonders auch zu Betrachtungen über die etwaigen ursächlichen Zusammenhänge zwischen Hypertension und Hyperglykämie. Die einzelnen Ergebnisse wollen die Lehre Neubauers teils bestätigt, teils modifiziert, in vielen Fällen auch gänzlich abgelehnt wissen. Einheitlichkeit in dieser Frage ließ sich bis heute noch nicht feststellen, so daß weitere Untersuchungen durchaus notwendig erscheinen. Es sei mir deshalb gestattet, über die an hiesiger Klinik hierüber angestellten Untersuchungen zu berichten.

Zunächst erscheint es mir notwendig, mich etwas eingehener über die von mir hierbei angewandte Methode der Blutzuckerbestimmung auszulassen.

Meine Bestimmungen sind in sämtlichen Fällen mit der Mikromethode nach Bang gemacht. Zuerst habe ich den normalen Blutzuckergehalt bei klinisch vollkommen gesunden Personen festzustellen versucht. Der dabei gefundene durchschnittliche Wert von 0.12% Blutzuckergehalt erschien mir im Vergleich zu den bisher angegebenen Werten als zu hoch

und veranlaßte mich zu einer Nachprüfung der verwandten Reagenzien. Ich hielt mich bei den hierzu angestellten Proben an die von Bang selbst gemachten Angaben und Beschreibungen.

1. Probe: 13 ccm Salzlösung, 1 ccm Kupferlösung, dazu eine bestimmte Menge Traubenzucker; diese Probelösungen 2 Minuten gekocht und titriert, ergaben jeweils folgendes:

Angewandte Zuckermenge	Jodverbrauch einzeln	Jodverbrauch im Durchschnitt
0,1 mgr	0,62; 0,61; 0,62 0,63; 0,62	0,62
0,15 „	0,82; 0,81; 0,83 0,82; 0,82	0,82
0,2 „	1,03; 1,01; 1,02 1,02; 1,01	1,02

Die Proben wurden an verschiedenen Tagen mit der gleichen Salzlösung und jedesmal neu hergestellter Jodlösung gemacht. Bei der Umrechnung dieser Titrationsergebnisse ergab sich also sofort ein Unterschied gegen die Angaben von Bang, und zwar derart, daß, die Bangsche Formel: $\frac{a - 12}{4}$ angewandt, ein zu hoher Zuckergehalt der Lösung berechnet wurde. Dabei ließ sich eine Gesetzmäßigkeit dergestalt erkennen, daß eine Berechnung mit der auf $\frac{a - 22}{4}$ veränderten empirischen Formel die richtigen Zuckerwerte lieferte.

2. Zur weiteren Klärung angestellte Blindproben mit: 13 ccm Salzlösung und 1 ccm Kupferlösung ohne Zuckerzugabe, 2 Minuten gekocht und titriert, ergaben im Durchschnitt einen Verbrauch von 0,24 ccm Jodlösung. Es stellte sich also auch hier ein höherer Jodverbrauch heraus als der von Bang mit 0,16 ccm angegebene. Vollständigkeitshalber will ich noch bemerken, daß sich die Zahlen, wie bei Bang, auf $n/_{200}$-Jodlösung beziehen.

Aus diesen Versuchen glaube ich zu dem Schluß berechtigt zu sein, daß die Abweichung von der üblichen Formel durch eine Veränderung der Salzlösung bedingt sei und daß die Umrechnung der bei Anwendung dieser Salzlösung gefundenen Titerationswerte mit der empirischen Formel $\frac{a - 22}{4}$ zu erfolgen habe.

Des weiteren erscheint es mir nach diesen Ergebnissen empfehlenswert bzw. notwendig, bei Blutzuckeruntersuchungen mittels der Bangschen Methode sich nicht a priori an fertige, gedruckte Reduktionstabellen oder die Formel $\frac{a - 12}{4}$ zu halten, sondern die (auch von Bang, wie aus einer Beschreibung ersichtlich, auf diese Weise gefundene) empirische Formel jeweils durch entsprechende Proben besonders zu errechnen.

Dies ist insbesondere zu fordern, solange die chemischen Fabriken wie dies derzeit der Fall ist, eine Garantie für die absolute Reinheit der gelieferten Chemikalien nicht geben und mit einer absoluten Gleichheit der damit hergestellten einzelnen Lösungen somit nicht zu rechnen ist. Eine solche, nach meiner Ansicht durch die mangelnde chemische Reinheit der Chemikalien bedingte Ungleichheit der Salzlösung konnte ich in der Tat einige Tage später bei Verwendung einer frischbereiteten Lösung nachweisen. Damit angestellte Versuche ergaben die empirische Formel $\frac{a - 16}{4}$, die für diese Lösung auch in der Folgezeit zutraf und damit eine Haltbarkeit der Lösung selbst erkennen ließ.

Sämtliche im folgenden von mir angeführten Blutzuckerwerte sind auf diese Weise und mit dieser letzteren Lösung errechnet und dürften damit Anspruch auf relative und annähernd auch absolute Richtigkeit erheben.

In letzterer Hinsicht sei noch bemerkt, daß sich bei der von mir benützten Lösung, trotzdem nach der von Bang zuletzt angegebenen Vorschrift Uranylacetat zugegeben war, eine Differenz von 0,05 ccm Verbrauch an Jodlösung bei Titration der Salzlösung allein einerseits und der Blutextrakt enthaltenden Salzlösung andererseits ergab. Ich stelle daher anheim, von den Einzelergebnissen 0,012 mg Zuckergehalt zu subtrahieren und den dadurch gefundenen Wert dem absoluten Zuckergehalt gleichzusetzen.

Nach dem derzeitigen Stand der Blutzuckerfrage können die verschiedensten Faktoren zu Hyperglykämie führen. Zum Zwecke der Klärung der Frage: „Bestehen kausale Zusammenhänge zwischen Hypertension und Blutzuckergehalt; sind beides evtl. koordinierte Erscheinungen der gleichen Ursachen, oder hat die eine primäre Erscheinung die andere sekundär im Gefolge?“ müssen nach meiner Ansicht alle die Faktoren ausgeschaltet werden, die, ohne an und für sich schon zur vorliegenden Frage zu gehören, ihrerseits zu dauernder oder vorübergehender Hyperglykämie führen können. Ich habe mich daher bestrebt, dieser Anforderung nach Möglichkeit gerecht zu werden, indem ich in meinen Tabellen nur Fälle anführe, die sich klinisch als rein darstellten ohne Komplikationen oder Begleiterkrankungen, und wobei auch Hyperglykämie erzeugende Medikamente (Coffein, Diuretin, Morphin, Digitalis) nicht in Frage kommen. Selbstverständlich erübrigt sich zu betonen, daß sich in keinem der aufgeführten Fälle Glykosurie nachweisen ließ. Ebenso habe ich bei den Blutdruckbestimmungen, gemessen nach mm Quecksilberhöhe, darnach getrachtet, durch wenigstens 3tägige vorherige Bettruhe der zu Untersuchenden absolute Werte zu erhalten.

Im nachfolgenden führe ich die Ergebnisse der von mir untersuchten



Fälle an. Dem Beispiele anderer Untersucher folgend, beschreibe ich der leichteren Übersichtlichkeit halber in Tabelle 1 die Fälle von Hypertension mit nachweisbaren Nierenfunktionsänderungen und in

Tabelle I.

Name	Alter	Krankheit	R.R.	Blutzucker	Harnbefund	Bemerkungen
A. K.	47	Nephrosklerose	245	0,105	Spuren Eiweiß, granul. u. hyal. Cylinder	Keine Ödeme, gute NaCl- u. N-Ausscheidung
G. A.	49	Schrumpfniere (Bleiarbeiter)	215	0,112	Spuren Eiweiß, vereinzelte hyaline Cylinder	Ohne Befund
A. A.	52	Nephrosklerose	215	0,121	Spuren Eiweiß, einz. Cylinder	Von einer vor längerer Zeit vorhandenen Apoplexie ist nichts mehr nachweisbar
V. G.	60	Nephrosklerose Myodegeneratio	210	0,114	5% Eiweiß, reichlich Cylinder	Herz z. Zt. ordentlich kompensiert; gute NaCl- und N-Ausscheidung
I. G.	52	Nephrosklerose	190	0,111	Spuren Eiweiß	Suburämisch
I. B.	49	Schrumpfniere	180	0,112	Spuren Eiweiß	Ohne Befund
A. V.	46	Schrumpfniere Aortenlues	160	0,099	Spuren Eiweiß, vereinzelte Cylinder	Ohne Befund
P. Sch.	50	Nephrosklerose	155	0,102	1—3 % Eiweiß, Cylinder, Erythrocyten	Ohne Befund
Th. D.	18	Akute Nephritis	155	0,101	5% Eiweiß, Cylinder, Erythrocyten	Leichte NaCl-Retention; schlechtes Konzentrationsvermögen
F. B.	20	Akute Nephritis	150	0,119	1—4 % Eiweiß, Erythrocyten	Ohne Befund
R. B.	19	Akute Nephritis	140	0,115	Spuren Eiweiß, Erythrocyten	Leichte NaCl-Retention; leidliches Konzentrationsvermögen
A. G.	27	Abheilende akute Nephritis	135	0,097	7% Eiweiß, Cylinder, Erythrocyten	Ohne Befund
M. M.	50	Akute Nephritis	130	0,114	1% Eiweiß, Cylinder, Erythrocyten	Ohne Befund
K. N.	22	Nephritis	120	0,105	1% Eiweiß, Cylinder	Leichte Ödeme
M. T.	15	Abheilende Nephritis	105	0,105	1% Eiweiß, Cylinder, Erythrocyten	Ohne Befund

Tabelle II.

Name	Alter	R. R.	Blutzuckergehalt in %	Bemerkungen
I. H.	54	210	0,106	Ohne Befund
Ch. E.	90	190	0,130	Myodegeneratio; früher Asthma cardiale; Herz z. Zt. sufficient
G. Pf.	50	190	0,118	Ohne Befund
N. Sch.	63	190	0,135	Ohne Befund
M. Sch.	55	185	0,103	Myodegeneratio; leichter Ascites
Th. M. N.	50	180	0,095	Ohne Befund
M. Sch.	55	175	0,101	Mitralinsufficienz; gut kompensiert
G. J.	62	175	0,113	Ohne Befund
K. D.	55	165—170	0,103	Leichte Herzinsufficienz; Thyreotoxikose?
E. R.	63	165	0,090	Ohne Befund
H. L.	44	160	0,101	Ohne Befund
Th. H.	51	160	0,110	Leichte Thyreotoxikose
R. K.	53	155	0,097	Ohne Befund
B. W.	44	155	0,105	Ohne Befund
D. Sch.	53	150	0,134	Chron. deformierende Arthritis
Ch. F.	55	145	0,122	Ohne Befund
G. W.	17	140	0,092	Juvenile Arteriosclerose

Tabelle 2 die Fälle von Hypertonie ohne klinisch nachweisbare Nierenveränderung, ohne jedoch dieser Trennung ein prinzipiell verschiedenes Verhalten zugrunde zu legen.

Zur Beurteilung dieser Ergebnisse will ich noch anführen, daß ich bei Untersuchungen an 10 Gesunden einen durchschnittlichen Blutzuckergehalt von 0,100% gefunden habe. Dabei ist bemerkenswert, daß sämtliche 10 Fälle eine außerordentliche Gleichwertigkeit aufwiesen: nämlich 8 Fälle ergaben einen Blutzuckergehalt zwischen 0,100 und 0,105; nur einmal fand sich 0,091 und einmal 0,107.

Ein Vergleich dieser Gesundwerte mit den in den beiden vorstehenden Tabellen angeführten Blutzuckerwerte läßt erkennen, daß bei einer ziemlichen Anzahl der untersuchten Hypertoniker ein vom normalen abweichendes Verhalten des Blutzuckergehalts vorliegt.

Ungefähr die Hälfte der in Tabelle 1 angeführten Zahlen überschreitet den normalen Blutzuckerwert. Jedoch möchte ich in diesen Fällen von einer eigentlichen Hyperglykämie nicht sprechen. Die Erhöhung beträgt, von einem einzelnen Falle abgesehen, gegenüber dem beim Gesunden vorhandenen Normalwert durchschnittlich 0,01% absolut oder entspricht einer relativen Steigerung von 10%. Soviel oder sogar noch etwas mehr kann nach meinen Befunden auch die normale Schwankung betragen. Da diese Schwankung auch in diesen Fällen mit erhöhtem Zuckergehalt ungefähr gleich groß ist und hier der niedrigste Wert ungefähr dem höchsten Normalwert entspricht, könnte man

sich vielleicht so ausdrücken und sagen, daß in einer ganzen Reihe von Fällen der Tabelle 1 die Blutzuckerwerte sich an der obersten Grenze der Normalwerte halten. In einem Fall allerdings muß man von echter Hyperglykämie sprechen.

Ein Blick auf Tabelle II zeigt noch höhere Blutzuckerwerte. Hier finden sich in 4 Fällen Werte, die als echte Hyperglykämien anzusprechen sind. 3 Fälle sind als an der oberen Grenze stehend zu bezeichnen; die übrigen Zahlen entsprechen den Normalwerten.

Damit ergeben sich als Schlußfolgerungen:

1. Bei nephritischen Prozessen sind in ungefähr der Hälfte der Fälle die Blutzuckerwerte an der obersten Grenze des Normalen; selten findet sich richtige Hyperglykämie.

2. Bei den essentiellen Hypertonien findet man in einer Anzahl (ungefähr $^1/_4$) aller Fälle echte Hyperglykämie; ungefähr ebenso häufig halten sich die Werte an der obersten Normalgrenze. Die verbleibende Hälfte weist normale Werte auf.

3. Ein Parallelismus zwischen der Höhe des Blutdrucks und des Blutzuckers besteht nicht.

Es erhebt sich nun die Frage: „Können aus diesen Blutzuckerbefunden evtl. weitere Schlußfolgerungen über einen ursächlichen Zusammenhang oder über gegenseitige Abhängigkeit von Blutzuckerwert und Hochdruck hergeleitet werden?“

Zu diesem Zweck erscheint es mir nicht uninteressant, näher auf die bisher in dieser Sache veröffentlichten Forschungsergebnisse einzugehen.

Wie eingangs erwähnt, hat zuerst Neubauer auf Grund einer größeren Serie von ihm untersuchter Fälle den Satz aufgestellt, daß sich bei nephritischer Hypertension, und zwar parallel mit ihrer Höhe eine Erhöhung des Blutzuckergehalts finde. Er setzt dies in Beziehung mit veränderter Nebennierenfunktion. Wie jedoch bereits auch von anderer Seite betont wurde, sind eine ganze Anzahl seiner Fälle nicht beweiskräftig in dem Sinne, daß bei ihnen andere Ursachen der Hyperglykämie ausgeschlossen sind. Immerhin weisen auch nach Abzug dieser noch mehrere seiner Fälle hohe bzw. überhohe Blutzuckerwerte auf. Allerdings ist in diesen Fällen dann ein Parallelismus zwischen Blutdruck- und Blutzuckererhöhung nicht mehr zu erkennen. Es bleibt bei kritischer Würdigung aller in Betracht kommender Faktoren als Resultat der Untersuchungen Neubauers die Tatsache bestehen, daß bei Nierenerkrankungen, unabhängig von der Höhe des Blutdrucks, Hyperglykämie vorkommt.

Tachau stimmt mit meinen Untersuchungen auffallend überein, insofern auch er gefunden hat, daß sich bei unkomplizierter Nephritis die Blutzuckerwerte häufig an der obersten Grenze halten, und zwar unabhängig von der Höhe des Blutdrucks.



Stilling, der bei seinen Untersuchungen immer normale Blutzuckerwerte fand, lehnt den Zusammenhang oder das Zusammentreffen von Nierenerkrankung und Blutzuckererhöhung ab. Jedoch findet sich auch unter seinen wenigen Fällen ein Fall mit hohem Blutzuckerwert, der allerdings keine Hypertension aufweist und von ihm vielleicht deswegen nicht gezählt wurde.

Hagelberg ist in einer größeren Untersuchungsreihe zu dem gleichen Ergebnis wie Neubauer gekommen. Er legt ebenfalls den Hauptzweck seiner Ausführungen auf den Zusammenhang zwischen Blutdruck- und Blutzuckerhöhe und sieht in beiden Erscheinungen eine gemeinsame primäre Ursache: Adrenalinämie. Er glaubte auch als erster einen Unterschied machen zu sollen zwischen nephritischer und essentieller Hypertonie. Es ist interessant, daß er, wie auch ich glaube gefunden zu haben, bei essentieller, askulärer Hypertonie ohne nachweisbare Nierenfunktionsänderungen öfters eine stärkere Erhöhung des Blutzuckergehalts feststellte; eine Ähnlichkeit, die sich noch steigert, wenn man in seiner Tabelle die komplizierten Fälle abzieht, wobei ich bemerke, daß ich der Einfachheit halber unter komplizierten Fällen diejenigen verstehe, die nach Maßgabe unseres derzeitigen Wissens gleichzeitig noch eine andere Ursache der Hyperglykämie zulassen. Des weiteren glaube ich darauf hinweisen zu müssen, daß gerade auch 2 (von Hagelberg nicht besonders erwähnte) Fälle mit Gichtniere hohe Blutzuckerwerte aufweisen.

Frank, der in seinen Untersuchungen den Hauptwert auf die Prüfung des Neubauerschen Satzes vom Parallelismus zwischen Blutdruck- und Blutzuckerhöhe und dessen ursächlicher Erklärung gelegt hat, konnte in seinen Fällen keinerlei Hyperglykämie entdecken. Es erscheint jedoch vielleicht bemerkenswert, daß er bei Blutzuckerberechnungen große Normalschwankungen des Zuckergehalts zuläßt und Plasmazuckerwerte bis 0,12% noch als normal ansieht.

Die Berichte von Rolly und Oppermann kommen wieder meinen Befunden nahe, insofern sie bei reiner, vaskulärer Hypertonie häufig hohe bzw. erhöhte Blutzuckerwerte erkennen lassen, ebenfalls ohne eine Abhängigkeit von der Höhe des Blutdrucks feststellen zu können. In einer späteren Abhandlung führt dann bemerkenswerter Weise Rolly diese Blutzuckererhöhungen auf Komplikationen zurück und zählt zu diesen letzteren auch die Arteriosklerose.

Port, der in seinen Fällen nur nephritische Hypertensionen anführt, glaubt, die häufig gefundene Hyperglykämie immer auf Komplikationen zurückführen zu müssen, wobei er dann andererseits Hyperglykämie konstant zu finden glaubt. Bei genauer Durchsicht seiner Tabelle lassen jedoch auch 2 unkomplizierte Fälle die Blutzuckerwerte als an der obersten Normalgrenze stehend erkennen.



Borchardt und Bennigson wollen bei chronischen, durch Fieber oder Urämie nicht komplizierten Nephritiden einen leichten Grad von Hyperglykämie nur dann gefunden haben, wenn gleichzeitig Kochsalz- oder Stickstoffretention bestehe. Für diese Fälle treffe dies aber konstant zu, während bei guter Kochsalz- und Stickstoffausscheidung auch der Blutzuckergehalt konstant normal sei. Abgesehen davon, daß in ihrer Tabelle auch 2 Fälle mit guter Kochsalz- und Stickstoffausscheidung leichte Hyperglykämie aufweisen, während die Fälle mit gestörter Kochsalz- und Stickstoffausscheidung durchaus nicht immer erhöhte Blutzuckerwerte darbieten, erscheinen mir ihre Untersuchungen deshalb beachtenswert, weil sie zum erstenmal die Hyperglykämie in ursächliche Beziehung zu Stoffwechselstörungen setzen.

Hirsch berichtet, daß er bei seinen Untersuchungen, die sich nur auf Fälle mit reiner, vaskulärer Hypertonie erstreckten, häufig Hyperglykämie gefunden habe. Er betont dabei besonders, daß diese Hypertonien mit Nephritis absolut nichts zu tun hätten. Indessen muß hervorgehoben werden, daß seine Tabelle viele Fälle aufweist, bei den im Harn Eiweiß, wenn auch in geringen Mengen, vorhanden war und daß mehrere Gichtfälle darunter aufgeführt sind. Auch verdient seine Mitteilung Beachtung, daß sich in mehreren der von ihm aufgezählten Fälle leicht alimentäre Glykosurie erzeugen ließ. Bei einem Fall, mit höchstem Blutzuckerwert, scheint auch an und für sich schon öfters Glykosurie nachgewiesen worden zu sein.

Von Noorden endlich berichtet, daß bei Untersuchungen, die an seiner Klinik erst in letzter Zeit angestellt wurden, bei chronischer Nephritis in wenigstens 40% der Fälle Hyperglykämie gefunden wurde, während sie bei akuter Nephritis regelmäßig vermißt worden sei. Er glaubt, trotzdem sich eine Parallele zwischen Blutdruck- und Blutzuckerhöhe nicht feststellen ließ, am ehesten an einen chromaffinen Ursprung beider Erscheinungen.

Betrachtet man also die einzelnen Ergebnisse in der Weise, daß man die Fälle ausschaltet, die nach den derzeitigen Anschauungen in ihren Komplikationen anderweitige selbständige Ursachen für Blutzuckererhöhungen darbieten können, so ergibt sich die überraschende Feststellung, daß die einzelnen Untersucher sämtliche bis auf Frank und Stilling auffallend in den Ergebnissen übereinstimmen. Aber auch die Untersuchungen dieser beiden Forscher sprechen nicht gegen diese Auffassung, da sie einerseits nur über eine geringe Anzahl von Untersuchungen berichten und andererseits von andern Grundlagen ausgehen.

So einheitlich letzten Endes die Befunde sind, so verschieden sind die Ansichten über die Ursachen dieser Erscheinungen. Am naheliegendsten erscheint natürlich die Suche nach einer gemeinsamen Ursache. Da experimentell festgestellt ist, daß das Sekret der Nebennieren sowohl



Hyperglykämie wie Blutdrucksteigerung hervorzurufen imstande ist, so lag die Vermutung nahe, hierin das gemeinschaftliche Agens zu suchen und eine gesteigerte Tätigkeit des chromaffinen Systems zugrunde zu legen. Diese Theorie besitzt auch heute noch die meisten Anhänger.

Allein, rein theoretisch betrachtet ist zunächst folgendes zu sagen. Wie ist es dann zu erklären, daß man in diesen Fällen die Hypertonie und Hyperglykämie nicht immer zusammen findet? Warum ist dies in dem einen Falle vorhanden und warum fehlt es in dem andern? Sodann müßte doch ein Parallelismus oder wenigstens eine gewisse Abhängigkeit zwischen Höhe des Blutdrucks und des Zuckergehaltes zutage liegen oder wenigstens grundzüglich nachzuweisen sein. Diese Parallele ist bisher von keinem Untersucher einwandfrei festgestellt worden, im Gegenteil zeigen alle Befunde deutlich die vollständige Unabhängigkeit der Hypertonie und Hyperglykämie unter sich.

Praktisch würde man sich die Sache dann wohl so vorstellen müssen, daß es einerseits bei Nierenerkrankungen sekundär leicht zu einer gesteigerten Tätigkeit des chromaffinen Systems kommt und daß diese dann ihrerseits zu Hyperglykämie und, wenn man will, auch zu Hypertonie führt. Andererseits würde bei der essentiellen Hypertonie die gesteigerte Tätigkeit des chromaffinen Systems das primäre Agens darstellen. Es wären also doch wieder zwei verschiedene primäre Ursachen vorauszusetzen. Außerdem würde diese Erklärung nach meiner Auffassung auch in anderer Hinsicht nicht befriedigen. Denn es bleibt dann immer noch die Frage offen: Wie kommt es zu diesen nahen Beziehungen zwischen chronischer Nephritis und gesteigerter Tätigkeit des chromaffinen Systems; läßt sich nicht auch dafür eine gemeinsame Erklärung finden?

Ich vermag daher der Theorie, die in einer gesteigerten Tätigkeit des chromaffinen Systems den primären ursächlichen Zusammenhang zwischen Hypertension und Blutzuckerverhalten sieht, grundsätzlich nicht beizupflichten, ganz abgesehen davon, daß sich in den objektiven Befunden keinerlei Beweis dafür erbringen läßt.

Vielmehr möchte ich, ohne das häufige Zusammentreffen von Hyperglykämie und Hypertension außer acht zu lassen oder als eine rein zufällige Erscheinung abtun zu wollen, die Frage anregen, ob diese Symptome eben doch nicht bloß verhältnismäßig untergeordnete Erscheinungen einer höheren allgemeinen Ursache, nämlich der veränderten Tätigkeit des Stoffwechselsystems an sich, darstellen und sich weitere Schlußfolgerungen auf die Tätigkeit gewisser Organsysteme sozusagen als Befehlsvermittler nicht ableiten lassen.

Zusammenfassend möchte ich das Ergebnis meiner Untersuchungen also in folgenden Sätzen kurz formulieren:



1. Bei Nephritis mit Hypertonie findet man, auch unter Ausschluß all der Fälle, die durch Komplikationen nach den bisherigen Untersuchungen an und für sich zu Blutsteigerung führen können, öfters die Blutzuckerwerte an der obersten Grenze des Normalen; echte Hyperglykämien sind selten. Ein Zusammenhang oder eine Abhängigkeit ist nicht zu erkennen.

2. Bei Nephritis ohne Hypertonie konnte ich ebenfalls in einzelnen Fällen hohe an der obersten Normalgrenze stehende Blutzuckerwerte finden.

3. Bei Hypertonien ohne klinisch nachweisbare Nierenveränderungen und ohne erkennbare andere Komplikationen findet sich neben öfters vorkommenden hohen Blutzuckerwerten manchmal echte Hyperglykämie. Ein Parallelismus zwischen Höhe des Blutdruckes und Blutzuckers ist nicht festzustellen.

4. Bei Ausschaltung der komplizierten und Betrachtung gleichwertiger Fälle stimmen sämtliche bisher in dieser Frage veröffentlichte Untersuchungsergebnisse mit meinen Befunden überein.

Literatur.

Wiesel, Kongreß f. innere Medizin 1907. S. 222. — Schur und Wiesel, Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 699, 841 u. 1202. — Bittorf, Zeitschr. f. klin. Med. 1909. — Neubauer, Biochem. Zeitschr. **25**. 1910. — Tachau: Arch. f. klin. Med. **102** u. **104**. 1911. — Stilling: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **66**. 1911. — Falta und Briestley: Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 47. — Hagelberg, Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 40. — E. Frank: Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 14. — Neubauer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **67**. — Stilling, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **67**. — Bingel und Strauß: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**. 1909. — Löwy: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**. — Rolly und Oppermann, Biochem. Zeitschr. **48**. — Hirsch: Biochem. Zeitsch. **70**. — Löwy, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 41. 1917. — Hirsch: Biochem. Zeitschr. **75**. — Löwy, Zentralbl. f. innere Med. Nr. 21. 1917. — Falta: Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1911. — Frank, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**. 1911. — von Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung 1917. — Thannhauser und Pfitzer, Münch. med. Wochenschr. 1913. — Rolly; Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — Port, Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — Borchardt und Bennigson, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 41. — Bang, Biochem. Zeitschr. **57**. 1913. — Bang, Biochem. Zeitschr. **87**. 1918. — Bang, Der Blutzucker 1913.



(Aus dem Allgemeinen Krankenhause Hamburg-Barmbeck
[Direktor: Prof. Dr. Th. Rumpel].)

Zur Beeinflussung der Kältehämoglobinurie durch unspezifisch wirkende Salzlösungen.

Von

Dr. **J. Burmeister,**

Assistenzarzt der 1. medizinischen Abteilung.

Nach dem Vorschlage von Stejskal[1]), auch andere hämolytische Affektionen mit hypertonischen Salzlösungen zu behandeln, als das Schwarzwasserfieber, das nach den Untersuchungen von Matko[2]) durch intravenöse Injektion von 6%iger Kochsalzlösung oder Natrium-Phosphatlösung, besser noch durch ein Gemisch beider, günstig beeinflußt wird, haben Bondy und Strisower[3]) die paraxynale Hämoglobinurie zuerst auf diese Art behandelt. Im Prinzip bedeutet diese Therapie nichts anderes, als die von Neilson-Terry[4]) zuerst vorgenommene Calcium chlorid-Behandlung oder die von Mohr[5]) mitgeteilte Verabfolgung von Na-Cl per os bei derselben Krankheit. Die nahen Beziehungen der Erdalkalisalze untereinander und ihre den hypertonischen Salzlösungen einwertiger Alkalimetalle völlig analoge Wirkung ist durch eine große Zahl von experimentellen und klinischen Untersuchungen festgestellt worden. Jedoch sind die Einzelheiten ihrer Wirkung bisher nur sehr unklar bekannt, und weiteren Aufschluß darüber kann nur eine Vertiefung der Immunologie in kolloidchemischer Richtung bringen. Bondy und Strisower versuchen ihre klinischen Erfolge durch zwei Versuche theoretisch zu erklären; zuerst durch den Donath-Landsteinerschen Kältehämolyseversuch im Serum eines mit hypertonischen Salzlösungen behandelten Hämoglobinurikers, zum anderen durch Blutuntersuchungen in vivo nach Injektion solcher Lösungen.

Die Behandlung der Erkrankung hatte auf das Vorhandensein des Amboceptors und Komplements keinen nachweisbaren Einfluß, und der D.-L.-Versuch fiel positiv aus, trotzdem der Rosenbachsche Versuch negativ blieb. Die Autoren ziehen daraus den Schluß einer Divergenz beider Vorgänge, an der die Mangelhaftigkeit des Reagenzglasversuches Schuld ist. Es ist dabei zu bemerken, daß trotz ausgebliebener Hämolyse in vivo gelegentlich Temperaturanstieg und Schüttelfrost eintraten.



was doch immerhin auf eine Reaktion ähnlich einer Hämolyse schließen läßt. Berücksichtigt man dabei, daß ein geringer Grad von Hämolyse in der Blutbahn sich nicht im Serum resp. im Urin feststellen läßt, und außerdem, daß ein vermehrter Blutzerfall, der lediglich durch Amboceptor-Komplementbindung hervorgerufen sein kann, innerhalb derjenigen parenchymatösen Organe stattfinden kann, die den reticoloendothelialen Apparat umfassen, so muß man wohl zugeben, daß auch der Kälteversuch in vivo durchaus nicht mit absoluter Sicherheit in seinen Einzelheiten klargestellt ist. Das Wesen des Schüttelfrostes ist, wie im allgemeinen, so insbesondere beim hämoglobinurischen Anfall so gut wie völlig unbekannt und jedenfalls nicht durch die Hämolyse allein zu erklären, da auch bei fehlender Hämolyse ein Schüttelfrost auftreten kann.

Ist nun der Vorgang des vollausgebildeten wie des abortiven hämoglobinurischen Anfalles bei weitem noch nicht eindeutig erklärt, so bedarf der Donath-Landsteinersche (resp. Meyer-Emmerich- oder Hymansche)Versuch weiterer Berücksichtigung. Der Donath-Landsteinersche Versuch, der gewöhnlicherweise den natürlichen Verhältnissen sehr nahekommt, entspricht bei diesem, durch die Injektion hypertonischer Kochsalzlösung hervorgerufenem Zustande nicht dem Vorgang in vivo, vor allem deswegen, weil durch die Verdünnung des Serums, die Defibrinierung und andere Eingriffe ganz andere kolloidchemische Verhältnisse geschaffen werden, als in der Blutbahn vorliegen. Es ist deswegen möglich, daß derselbe Versuch unter Bedingungen, die den natürlichen in höherem Grade angepaßt wären, gleichfalls negativ ausgefallen wäre, wenn die Hämolyse in vivo nicht auftrat. Es ist bewiesen, daß biologische Hämolysen, wie Immunolyse eines hämolytischen Systems, Isolyse und Kältehämolyse an ein ganz bestimmtes kolloidchemisches Verhalten der Erythrocyten gebunden und durch Konzentrationsänderung der salzhaltigen Medien beeinflußbar sind. Während sie unter den bekannten Versuchsbedingungen auftreten, bleiben sie konstant aus, wenn ihnen wechselnde Mengen bestimmter Salze hinzugefügt werden, unter diesen Na-Cl, Natrium phosphoricum, Calcium chlorid, als die dabei am häufigsten verwendeten. Diese Tatsache ist seit langem bekannt und von Auferer[6]), Sternberg[7]), Langrange[8]), auch Friedberger und Putter[9]) für verschiedene Hämolysen, für paroxymale Hämoglobinurie von Burmeister[10]) beschrieben. Wenn man Grenzkonzentrationen untersucht, wird natürlich die Adsorptionsfähigkeit der verschiedenen Erythrocyten für die betreffenden Salze eine Rolle spielen, in bezug darauf, welche und wie viele von ihnen gelöst werden (Bauer, Aschner, Handowsky)[11]); ebenso ist die Art der verwendeten Erythrocyten von Bedeutung (vgl. das gegensätzliche Verhalten der Erythrocyten von Pferd, Schwein,



Kaninchen, Meerschweinchen einerseits und von Ziege, Mensch, Rind, Hammel andererseits (Hoeber)[12]. Der Gedankengang von Bondy und Strisower ist durchaus nicht zwingend, daß durch die Salzlösung eine Auslese wenig resistenter Erythrocyten, die in der Milz zugrundegehen, bewirkt wird, und daß durch das Übrigbleiben der resistenteren Erythrocyten der experimentelle Anfall ausbleibt, sondern diese Erscheinung ist lediglich eine Folge der durch die Hypertonie des Serums hervorgerufenen kolloidchemischen Veränderungen der Blutlipoide. Dadurch erklärt sich auch ohne weiteres die Vergänglichkeit des Erfolges: nicht durch Beendigung des Reizzustandes des reticuloendothelialen Apparates, sondern durch allmähliche Ausscheidung der überschüssigen Salze und dadurch wiedergewonnene normale kolloidchemische Zustände. Daß nicht etwa Komplement und Amboceptor irreparabel geschädigt werden, sondern daß sie sich bis auf den Enderfolg, die Hämolyse, die in ihren weiteren Einzelheiten unbekannt bleibt, völlig normal verhalten, läßt sich in einem Reagenzglasversuch deutlich zeigen.

Versuch I: Die in dem Donath - Landsteinerschen Versuch zu den Erythrocyten gefügte Amboceptormenge wird mit hypertonischer Kochsalzlösung resp. einer iso- oder hypertonischen Calciumsalzlösung abgekühlt. Die darauf mit Komplement erwärmten Erythrocyten zeigen in dieser Lösung keine Hämolyse. Werden jedoch die abgekühlten Erythrocyten kalt ausgewaschen, so hämolysieren sie auf Komplementzusatz in der Wärme in normaler Weise; sie hatten also Amboceptor gebunden. Nicht die durch Auslese erfolgte Resistenzerhöhung der Erythrocyten, sondern die durch die Salzanwesenheit hervorgerufene Lipoidfestigkeit war für dieses Verhalten die Ursache. Die Komplementbindung erfolgt wie bei anderen ähnlichen Vorgängen so auch hier nicht. Der Lipoidquellungszustand wird auf das natürliche Maß zurückgeführt durch Auswaschen des Salzes; gewissermaßen ist ja diese kolloidchemische Veränderung auch eine Resistenzerhöhung, nicht aber in dem meist gebräuchlichen Sinne: Resistenz gegen Hypotonie, und keinesfalls durch Vernichtung der wenig resistenten Erythrocyten durch die Milz und Übrigbleiben der in höherem Grade resistenten, denn die Resistenz der in beiden Reagenzglasversuchen verwendeten Erythrocyten ist bei der Entnahme vom Patienten natürlich dieselbe.

Die Tatsache bedarf jedoch weiterer Erklärung, daß trotz Ausbleiben der Hämolyse die üblichen Begleitsymptome derselben auftreten, wie in analoger Weise auch nach Cholesterinbehandlung der P. H. abortive Fälle im Rosenbachschen Versuch mit Temperaturerhöhung und Schüttelfrost, Albuminurie, Kreuzschmerzen usw. zu beobachten sind. Das Blutbild wurde leider bei diesen abortiven Anfällen nicht näher studiert; es zeigt vermutlich dieselben Veränderungen wie bei ausgebildeten Anfällen. Durch die Injektion hypertonischer Salzlösung gehen



wohl mit Gewißheit mehr Erythrocyten zugrunde als normalerweise. Die kolloide Zustandsänderung der Blutlipoide ist sicher nicht ohne Einfluß auf ihre biologische Abbaufähigkeit an Stellen ihres normalen Untergangs; jedoch spielt dieser Erythrocytenverlust keine große Rolle. Die im Versuch von Bondy und Strisower durch hypertonische Kochsalzlösung hervorgerufene Anämie ist nur scheinbar; sie entspricht allen bisherigen Vorstellungen und Kenntnissen über diesen Vorgang und läßt sich in genaueren Untersuchungen leicht nachweisen.

Als ein Beispiel der Wirkung intravenöser Injektion hypertonischer Salzlösung füge ich folgenden Versuch an. Die Ergebnisse stimmen mit denen von Busch[13]), Magnus[14]), Hamburger[15]), Stejskal[16]) usw. überein. Zweifellos wären die Resultate von Bondy und Strisower bei längerer Verfolgung derselben ähnlich gewesen. Die Wirkung der Injektion einer relativ geringen Salzmenge ließ sich naturgemäß in kürzerer Zeit feststellen als die von Bondy und Strisower benutzte. Interessant ist übrigens die Tatsache, daß die auf diese Art erzielte Gewebswasserverarmung bei entsprechender Dosierung so hohe Grade erreicht, daß man sie therapeutisch zur Raumbeschränkung des Gehirns bei chirurgischen intrakraniellen Operationen verwenden kann, Sachs und Belcher[17]).

Versuch 2.

Zeit		Erythrocyten-zahl	Hb	nD des Serums	Wassergehalt d. Serums in %*)	Fe-Gehalt nach Berman[18]) *)
10h	vorm.	3,18	65	1,3489	92	57,75
10h 20′	„	Injektion von 30 ccm 10% NaCl intravenös				
10h 30′	„	2,32	52	—	—	39,42
10h 45′	„	2,02	—	1,3491	91	—
11h	„	1,64	54	—	—	38,52
11h 15′	„	1,82	—	1,3492	—	—
11h 30′	„	1,58	48	—	—	38,52
12h	„	2,04	—	—	90	—
12h 30′	nachm.	2,46	—	1,3507	—	38,64
1h 30′	„	2,28	58	—	—	—
2h 30′	„	—	—	—	92	38,70
3h 30′	„	2,76	61	—	—	—
4h 30′	„	2,56	—	1,3491	—	43,62
5h 30′	„	3,26	73	—	92	—
6h	„	3,42	70	1,3488	—	59,86

Die Anämie ist also nur scheinbar. Die durch Gewebswasser bedingte Blutverdünnung wird nach einigen Stunden wieder ausgeglichen und es findet sogar über das frühere Maß hinaus eine Eindickung statt; die Serum-Kolloide spiegeln diese Verhältnisse nicht in demselben Grade

*) Ausgeführt im Chemischen Institut Dr. Feigl.



wieder, weil sie von mehreren anderen Faktoren abhängig sind. Am folgenden Tage stand die Hämoglobinmenge wieder auf dem früheren Wert.

Da das Cholesterin eine ähnliche Wirkung hat, wie die hypertonische Kochsalzlösung, könnte das Ausbleiben der Hämolyse nach Cholesterininjektionen gleichfalls durch eine Zustandsänderung der Erythrocytenkolloide zu erklären versucht werden. Es fehlen aber vorläufig alle Anzeichen für eine Cholesterinwirkung in dieser Richtung. Vielmehr muß nach den bisherigen Versuchsergebnissen eine an anderer Stelle gegebene Erklärung angenommen werden 10).

Die durch Injektion der hypertonischen Salzlösung hervorgerufene Zustandsänderung der Kolloide selbst ist (wenigstens in der Regel; man kann allerdings gelegentlich Schüttelfröste nach Injektion unspezifisch wirkender Salzlösungen ohne andere Ursache beobachten) nicht der Anlaß des Fiebers, Schüttelfrost usw., sondern es bedarf bei der P. H. der darauf folgenden Abkühlung und Erwärmung, wodurch diese Symptome hervorgerufen werden; erst mit genauerer Kenntnis des Wesens des Schüttelfrostes im allgemeinen werden sich Einzelheiten dieses Vorgangs feststellen lassen. Es soll hier nur auf die Möglichkeit hingewiesen werden, daß bei dem hämoglobinurischen Anfall, und zwar auch beim abortiven, d. h. ohne Hämolyse, eine Aufnahme toxischer Stoffe in der Milz oder an anderer Stelle vor sich geht, was um so wahrscheinlicher ist, als ja die Bindung des Amboceptors an die Lipoide durch die hypertonische Salzlösung nicht beeinflußt wird. Vermutlich wird durch die Amboceptor-Komplementbindung an die Blutlipoide oder die Amboceptorbindung allein und nachherige Abstoßung dieses Komplexes ein Toxin frei, das sowohl Fieber und Schüttelfrost, als auch die Veränderungen des Blutbildes und die Albuminurie hervorruft. Diese Erklärung würde auch die Änderung der Saponinresistenz gewaschener Erythrocyten vor und nach dem Anfall von anderer Seite beleuchten, zumal die Regeneration der Erythrocyten, die bisher mehrfach dazu herangezogen wurde, oft sehr mangelhaft oder überhaupt gleich Null ist.

Zusammenfassung.

1. Die von Bondy und Strisower beschriebene Behandlung der paroxymalen Hämoglobinurie entspricht der peroralen Calcium- oder Kochsalztherapie.

2. Das Ausbleiben der Haemolyse im experimentellen Anfall ist darauf zurückzuführen, daß die Komplementbindung in hypertonischen Lösungen nicht zustandekommt, vielmehr die Amboceptor- und Komplementbindung an ganz bekannte Hydratationsgrade der Blutkolloide gebunden ist.

3. Der Donath-Landsteinersche Kältehämolyseversuch fällt

wie andere Hämolysen negativ aus bei gewisser Änderung des qualitativen oder quantitativen Salzgehaltes der Lösung,

4. Die durch Infusion hypertonischer Salzlösungen erzielte Anämie ist nur scheinbar. Eine Auswahl resistenter Erythrocyten wird dadurch nicht bewirkt.

Literatur.

[1]) Stejskal, Wien klin Wochenschr. 1918, Nr. 7. — [2]) Matko, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 3, 5 u. 7. — [3]) Bondy u. Strisower, Wien. Arch. f. inn. Med. 1920, II, 1, S. 141. — [4]) Neilson-Terry, Arch. of internal med. journ., June 1910, **1**, Nr. S. 577 ; zit. Fol. haematol. 1910. — [5]) Mohr, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 331. — [6]) Angerer, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap **4**, 243. 1900. — [7]) Sternberg, Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 8. — [8]) Lagrange, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **23**, H. 1. — [9]) Friedberger u. Putter, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **30**. 1920. — Zeitschr. f. experim. Therap. 1920, H. 3/4. — [10]) Burmeister, Zeitschr. f. klin. Med. 1921. — [11]) Bauer, Aschner, Handowsky, Arch. f. d. ges. Physiol. **185**. 1920. — [12]) Hoeber, Arch. f. d. ges. Physiol. **166**. 531. — [13]) Busch, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **14**, 335. — [14]) Magnus, Arch. f. experim. Pathol. u. Pathol. **44**, 396 u. 68. — [15]) Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **27**, 259. 1890. — [16]) Steyskal: Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 4, S. 34. — [17]) Sachs u. Belcher, Journ. of the Amer. med. assoc. Chicago **75**, Nr. 10. 1920. — [18]) Berman, Journ. of Biolog. Chem. 1918.

(Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Hamburg [Vorstand: Prof. Dr. Schottmüller].)

Über septischen Ikterus.

Von
Dr. **K. Bingold,**
Privatdozent.

Ein nicht so seltenes Symptom, das sich im Verlauf von septischen Krankheiten bemerkbar macht, ist der Ikterus. Häufig tritt er nur andeutungsweise, als leicht gelblicher Anflug auf der Haut und den Skleren auf, in gar nicht geringer Anzahl der Fälle zeigt sich jedoch eine ganz erhebliche Verfärbung des Integuments. Man konnte auch eine gewisse Abhängigkeit des Auftretens von der Art des, die jeweilige Infektion hervorrufenden Erregers beobachten. Es sei nur an das häufige Vorkommen im Verlauf der Weilschen Krankheit, beim Febris recurrens, bei der Malaria usw. erinnert. Auch beim Typhus und Paratyphus wird nicht selten Ikterus wahrgenommen, und zwar nicht nur, wenn gröbere makroskopische Veränderungen in Form von Cholangitis usw. vorliegen. Im Verlauf von Sepsisfällen durch Anäerobier ist uns nun der Ikterus besonders häufig entgegengetreten, und es drängte sich daher ohne weiteres die Frage auf, welches ist das ursächliche Moment, unter dem es zum Ikterus hierbei kommt. Es sei von vornherein betont, daß auch bei diesen Fällen keine Verlagerung der größeren und kleineren Gallengänge, also eine größere, lokal bedingte Stauung bei der Obduktion in Betracht kam.

Für diejenigen Ikterusformen, bei denen die Stühle gefärbt bleiben und das Abflußhindernis eigentlich nur ein relatives bzw. nicht nachweisbares bleibt, hat man die verschiedensten Ansichten zur Diskussion gestellt, hinsichtlich ihrer Pathogenese herrscht bis jetzt aber noch genau so wenig eine einheitliche Auffassung, wie für den septischen Ikterus im engeren Sinne. Der eine Autor verlegt die primordiale Schädigung beim septischen Ikterus ins Blut selbst, der andere in die Leber.

So führt Jochmann z. B. bei der Sepsis, „die so häufige ikterische Verfärbung der Haut und Skleren in der Regel nicht auf eine Beteiligung der Leber, sondern auf starken Zerfall der roten Blutkörperchen zurück".

Folgen wir nun zuerst der „hämatogenen" Auffassung, der ursprünglich auch Virchow zuneigte, und nehmen wir zur Voraussetzung, daß



durch die Bakteriengifte ein Blutzerfall eintrete, so müssen wir uns fragen, was ist das Schicksal der für ihre eigentliche Funktion ausgeschalteten, zerstörten Erythrocyten. Betrachten wir die experimentellen Ergebnisse, so sehen wir, daß über den Erfolg der Injektionen von Blutkörperchenlösungen in die Blutbahn von Versuchstieren teilweise auseinandergehende Berichte vorliegen. Daumann und Pappenheim, denen wir eine sehr umfangreiche Übersicht über die Pathogenese des „hämolytischen Ikterus" verdanken, erklären, daß es ihnen auch bei Einführung von großen Mengen Vollblutes nie gelungen sei, Ikterus zu erzielen. „Bloßer vermehrter Blutuntergang und funktionelle Leberüberlastung allein reicht nicht aus, Ikterus zu erzeugen." Der Weg führt das geschädigte rote Blutkörperchen zur Milz und über die Milzvene usw. zum weiteren Abbau (und zur Entledigung des Eisens) zur Leberzelle. Das in seiner Funktion und auch sonst nicht geschädigte Leberparenchym scheidet den Gallenfarbstoff auf natürliche Weise durch die Gallenwege nach dem Darm ab.

Es wurden zahlreiche Theorien aufgestellt, die die Frage entscheiden sollten, unter welchen Bedingungen die Leber ihrer Funktion nicht mehr genügt und wann es zur stationären Überlastung des Blutes mit Bilirubin und folgendem Ikterus kommt. Von diesen Theorien seien kurz folgende angeführt:

1. Die Leberzelle ist histologisch nachweisbar geschädigt, sie gibt daher nicht normaler Weise die Galle an die Gallencapillaren, sondern an die Blut- und Lymphgefäße ab. Störungen dieser Art sind von Tomosaburo Ogata an der Hand eines einzigen Ikterusfalles bei Sepsis beschrieben. Es handelte sich um eigentümliche Zellnekrosen in der intermediären Zone des Lebergewebes, durch die eben eine Verlegung der Gallencapillaren zustande gekommen sein sollte. Dadurch entstand eine Art Stauungsikterus.

Andere Schädigungen bestehen nach Eppinger in der Sprengung der Gallencapillaren durch Gallenzylinder, die die Ursache der Verstopfung abgeben sollen. Vorbedingung ist hier einerseits also eingedickte, wasserarme, pleiochrome und dadurch schlechter resorbierbare Galle, die Stadelmann als erste Ursache seiner hepatogenen Theorie ins Treffen führt und andererseits wohl noch eine Zellstörung degenerativer Art. Eppinger nimmt diese Vorgänge auch für den septischen Ikterus an. In drei von ihm untersuchten puerperalen Sepsisfällen fanden sich allerdings histologisch keinerlei Veränderungen an den feineren Gallengängen. Auch Gallenthromben waren nicht auffindbar; trotz allem waren die Gallencapillaren stark erweitert und tief eingerissen. Er führt an, daß man bei Obduktionen septischer Leichen die Galle sehr dünnflüssig und selten dunkel gefärbt findet; während die Thromben beim toxischen Ikterus grün gefärbt seien, wäre in Betracht zu ziehen, ob es beim infek-



tiösen Ikterus nicht zu farbstoffarmen (daher weniger sichtbaren) Thromben kommt. „Jedenfalls ist die Frage nach dem Entstehen des Ikterus bei septischen Erkrankungen noch lange nicht endgültig beantwortet und somit ein weiteres Verfolgen des Gegenstandes notwendig.“

2. Diesen Theorien, die also Gewebsschädigung zur Voraussetzung haben, ordnen sich unter:

a) die mehr oder weniger als funktionell angenommene Ikterusform Liebermeisters (akathektischer, nicht zurückgehaltener Ikterus);

b) der paracholische Ikterus (Picks) = die Zelle verliert ihre Fähigkeit, die Galle in physiologische Bahnen abzulenken, d. h. sie sezerniert verkehrt, anstatt in die Gallencapillaren in Blut und Lymphe;

c) der ebenfalls funktionelle, parapedetische Ikterus Minkowskys.

Beide Theoriengruppen haben also die Auffassung gemeinsam, daß die toxischen und infektiösen bzw. septischen Ikterusformen hepatogene Ursache haben. Die Blutstörung ist entweder auf dieselbe Basis gerückt, wie die Leberzellstörung, und durch die gleiche Schädigung bedingt — hier Blutdissolution, dort Sekretions- oder Leberzellstörung — oder die zugrunde gegangenen Erythrocyten veranlassen eine pleiochrome Gallenbildung und dadurch einen Resorptionsikterus per stasin.

Als Maxime wurde aufgestellt: der allgemeine Ikterus ist stets ein cholämischer oder bilirubinaemischer, er ist außerdem stets ein Stauungsikterus. Für die letzte Auffassung war noch maßgebend, daß die gesunde Leber ins Blut eingespritztes Bilirubin wieder restlos ausscheidet, daß also nicht die vorübergehende, sondern die längere Zeit bleibende Bilirubinüberlastung des Blutes sich nach außen hin durch Ablagerung von Gallenfarbstoff in den Geweben kundgibt.

Gerade in der letzten Zeit ist entgegengesetzt dieser hepatogenen Theorie die Frage des öfteren wieder ventiliert worden, ob es Bildungsstätten auch außerhalb der Leber gäbe, die für die Gallenfarbstoffbereitung herangezogen werden könnten.

Man erinnerte sich, daß Virchow in den Körperpartien, in denen es zu einem Bluterguß gekommen war, oder in hämorrhagischen Milzinfarkten usw. das Hämatoidin in Form von Kristallen nachgewiesen hatte, und daß dieser Farbstoff als identisch mit dem Bilirubin gefunden wurde. Neuerdings haben auch Heymans van den Bergh und J. Snapper in hämorrhagischen Exsudaten und traumatischen Ergüssen usw. die Farbstoffbildung studiert und sind zu dem Schluß gekommen, „sobald beim Menschen Blut aus den Gefäßen heraustritt und sich zwischen den Gewebselementen oder in eine Körperhöhle ergießt, findet an diesem Orte in kurzer Zeit eine lokale anhepatische Gallenfarbstoffbildung statt“. So interessant und prinzipiell bedeutungsvoll diese Befunde sind, glaubte man doch, daß diese anhepatogene Bili-



rubinbildung zum Zustandekommen eines allgemeinen Ikterus nicht ausreiche; wohl könne das Bilirubin, wenn es in die Gewebslymphe resorbiert würde, einen lokalen Haut-, Schleimhaut- oder Serosaikterus zur Folge haben, „große ausgedehnte lokale Bluteffusionen (z. B. Purpura, Skorbut) selbst mit multiplen Ikterusstellen führten jedenfalls nicht durch eine retroverse Resorption des lokal gebildeten Bilirubins zum allgemeinen Ikterus". (Daumann und Pappenheim, l. c.). Mit dieser passageren Bilirubinämie werde die Leber fertig.

Dieser Ansicht sind nun die von Schottmüller 1914 beschriebenen Erscheinungen bei der unterbrochenen Tubengravidität entgegenzustellen. Er beobachtete in Fällen, wo es infolge Tubarruptur zu einem intraabdominalen Bluterguß gekommen war, nach etwa 24 Stunden Gelbfärbung der Haut und der Konjunktiven. Der Urin enthielt Urobilin und nur in einem Falle Blutfarbstoff. Thormählen konnte aus der Schottmüllerschen Abteilung 1918 dann über weitere zwölf derartige Fälle berichten. Auf das Zustandekommen dieser Ikterusform sei späterhin näher eingegangen. Hier sei vorläufig auf die Tatsache hingewiesen, daß auch lokale Blutextravasate unter Umständen zu allgemeinem Ikterus Anlaß geben können.

Eine weitere Theorie für die anhepatische Gallenfarbstoffbildung ist von Mac Nee aufgestellt. Sie gründet sich auf histologische Untersuchungen, die bei entleberten, mit Arsenwasserstoff vergifteten Gänsen vorgenommen wurden. Es konnte nachgewiesen werden, daß sich im reticulo-endothelialen Stoffwechselapparat d, h. vor allem in den Kupferschen Sternzellen und in der Milz unter Eisenabspaltung reichlich Pigmente bei starkem Bluntuntergang bildeten.

Diese Verhältnisse prüfte nun Lepehne bei zahlreichen Fällen Weilscher Krankheit, bei Icterus neonatorum und einem septischen Ikterusfalle nach, und er fand diese Befunde Mac Nees im wesentlichen bestätigt. Im Gegensatz zu Pappenheim, der die ikterogene Bedeutung der Milz-Lebermacrocyten ablehnt, nimmt er für die oben untersuchten Fälle eine anhepatogene Entstehung des Ikterus mit Bildung von Bilirubin aus dem Hämoglobin der zerfallenen Erythrocyten in den phagocytären Zellen, besonders in der Milz, als bestehend an. „Ob die Spirochäten dabei aktiv hämolysierend wirken, oder erst die Produktion gewisser Fermente durch Milzzellen anregen, die die Erythrocyten für die Phagocytose sensibilisieren", läßt er dahingestellt. „Die Rolle der Milz sei bei der Entstehung des hämolytischen Ikterus vielmehr in der Produktion direkt die Leber schädigenden Sekreten zu suchen". Die Leber wird durch die gesteigerte Erythrorhexis sicher auch im Sinne der Pleiochromie gestört.

Die Ansicht, daß die Milz wenigstens bei gewissen Erkrankungen als Ort der Bilirubinbildung anzusehen ist, fand eine weitere Stütze in



den Untersuchungen von Hymans van den Bergh und J. Snapper. Diese Autoren haben einen wirklichen Unterschied zwischen Milzaderserum und peripherem Serum aufgefunden. Dies zeigte sich schon in der Differenz der Serumfarbe, und in fünf von sechs untersuchten Fällen enthielt das Milzaderserum mehr Bilirubin als das periphere Serum desselben Patienten. Ein Patient hatte deutlichen Gewebsikterus und Bilirubin im Harn. Die Autoren zogen den Schluß, daß in gewissen Fällen von hämolytischen Anämien in der Milz Erythrocyten zerstört würden, wobei Produkte der Hämolyse (anhepatisch gebildeter Gallenfarbstoff) ins Serum gelöst werde.

Schon frühere Untersuchungen derselben Forscher haben uns gelehrt, daß zum Zustandekommen des Ikterus ein gewisser Schwellenwert überschritten werden muß, d. h. das Blutserumbilirubin muß mindestens einen Gehalt von etwas über 1 : 60 000 erreicht haben. „Die Resorption aus den Körperhöhlen geschieht aber so langsam, daß es zu einer Erhöhung des Bilirubinwertes im Blute gar nicht kommt. Die Ausscheidung durch die Leber hält mit der Resorption gleichen Schritt" — „wenn hingegen Blutungen in den Geweben stattgefunden haben (z. B. Beckenfraktur), begegnet man manchmal ziemlich hohen Blutserumwerten. Die Resorption des Bilirubins geschieht schneller als aus den Körperhöhlen." Nun ist, wie bereits einmal angedeutet, besonders von Tarchanoff und von Vossius nachgewiesen, daß die Leber imstande ist, sehr große Dosen von Bilirubin, die intravenös injiziert wurden, auf physiologischem Wege in die Galle auszuscheiden. Es muß also für das Auftreten des Ikterus noch ein anderer Faktor in Frage kommen, und das ist die Behinderung der Gallenabfuhr, die in geschädigten Leberausführungsgängen zu suchen ist. Mithin kehrt auch die Theorie des anhepatogenen Ikterus zu der des hepatogenen zurück.

Mit ein paar Worten sei noch die alte, v. Leydensche Theorie des rein hämatogen bedingten Ikterus gestreift, d. h. die Möglichkeit, daß bei Blutzellenuntergang im Blute selbst aus frei werdendem Blutfarbstoff Bilirubin (noch in der Blutbahn) sich bilde. Diese Annahme hat in neuerer Zeit wieder Anklang besonders bei französischen Autoren gefunden, und zwar, seitdem man in dem experimentell erzeugten Toluylen-Diamin-Ikterus des Hundes ein Analogon zum hämolytischen Ikterus des Menschen sah und dadurch diesen Fragen vermehrtes Interesse zuwandte. Bevor über diese Dinge weiter diskutiert werden soll, wollen wir zu unseren eigenen Ikterusbeobachtungen bei anaëroben Strepto- und Staphylokokken- bzw. Gasbacillen-Infektionen zurückkehren.

Zuerst sei mit Hilfe folgender Krankengeschichte der Verlauf einer Sepsis durch anaëroben Streptokokken mit Ikterus kurz skizziert:

Fall Kl. Letzte Menses Juni 1919. Am 14. VIII. 1919 Blutung. 19. VIII. Abort. Seit 19. VIII. 1919 Fieber und einmal Schüttelfrost. — Bei der Aufnahme



wiesen die inneren Organe keinen krankhaften Befund auf. Die Milz war deutlich geschwollen. Aus der Cervix sind aërobe Staphylokokken und Coli sowie anaërobe Streptokokken zu züchten. — 20. VIII Curettement wegen sehr starker Blutung. 2 Stunden nachher Schüttelfrost. Blutkultur: Staph. Pseudo-Di, anhäm. Streptokokken und massenhaft anaërobe Streptokokken. — 21. VIII. Starke Milzschwellung. Gynäkologisch o. B. —

22. VIII. R. vom Uterus an der Tubenecke beginnend ein rundlicher dreifingerdicker, druckempfindlicher Tumor, der der Beckenwand anhaftet. Am Abend starke ikterische Verfärbung der Skleren und der Haut. Schmerzen im Kreuz. — Lungen und Herz o. B. — Milz geschwollen. Augenhintergrund o. B. Blutkultur: Pseudo-Di in der Agarschicht, Ausstrichkultur von diesen gelingt nicht mehr, in der Peptonbouillon gehen sie aber gut an. Anaërob massenhaft anaërobe Streptokokken. Urin o. B.

23. VIII. Ikterus verstärkt sich. Am Mittag plötzlich Erbrechen und mehrfache dünne, grünlich gefärbte Stühle, die den ganzen Tag über anhalten. Puls frequent, weich; kein Hautjucken. R. Unterbauch druckempfindlich, geringe Spannung. Im Blutserum und Urin Bilirubin.

24. VIII. Schwerer Allgemeinzustand. Intensivster, citronenfarbener Ikterus der Haut und Schleimhäute.

25. VIII. Ikterus gelbgrün. Bauchdecken mäßig gespannt, nirgends Druckempfindlichkeit, kein Erbrechen. Stuhl noch dünnflüssig, grünlich. Urin tief dunkelgrün, Eiweißprobe positiv, hyaline und ikterisch gefärbte Zylinder.

26. VIII. Ikterus unverändert. Keine Schmerzreaktion bei tiefer Palpation. Oberbauch weich. Organbefund sonst wie bisher. 11^h vormittags Exitus.

Obduktionsbefund: Peritonitis, Thrombophlebitis septica. Im linken Unterlappen kirschgroße eitrig erweichte Herde. Leber o. B. Gallenblase und Gallenwege o. B. Milz 14 : 9 : 3.

In untenstehender tabellarischer Übersicht seien noch die Fälle zusammengestellt, die mit deutlichem, oft hochgradigem Ikterus zur Beobachtung kamen. Abgesehen ist dabei von der Anführung von Fällen mit subikterischer Färbung, deren uns eine große Anzahl vor Augen trat.

Wir ersehen aus der Tabelle, daß die Stühle durchweg gefärbt waren. Bemerkenswert erschien uns das Auftreten der wässrigen, grünlichen Durchfälle, die in einem gewissen zeitlichen Zusammenhang zum Auftreten des Ikterus zu bringen sind. Der Gallenfarbstoffgehalt des Urins war schwankend. Sehr stark war er eigentlich nur gegen das Ende zu. Urobilin war immer vorhanden. Andere cholämische Symptome, die auf das Vorhandensein von Gallensäuren hinwiesen, wie Hautjucken, Bradykardie, fehlten stets. Gallensäuren fanden sich — soweit daraufhin untersucht wurde — im Urin nicht. Der Harn eines Sepsis-Falles mit intensivem Ikterus, den wir kürzlich beobachteten, wies während der ganzen Verlaufszeit weder Bilirubin noch G a l l e n s ä u r e n auf.

Der Ikterus trat meist erst einige Tage nach Krankheitsbeginn auf. Eine Regel läßt sich jedoch nicht aufstellen. Bei Fall Gers. war die Gelbfärbung schon am zweiten Krankheitstage ausgeprägt. Der Ikterus nahm fast immer gradatim zu. In einigen Fällen war er besonders intensiv und hatte mehr gelbgrünen, lehmigen Ton. Eine Ausnahme hiervon machten nur zwei Fälle. Bei dem einen trat Genesung ein, bei dem ande-

Name	Diagnose	Krankheitsbeginn	Auftreten des Ikterus	Stuhlbefund	Serumuntersuch.	Bemerkungen
Agnes Do.— † 21. VII. 1909	Thrombophl. sept. Peritonitis, Pneumonie, alte Mitralstenose	14. VII. 1909	19. VII. 1909	Ohne Befund	Nicht untersucht	Leber gelb 28:21:11, Gallenwege frei
Ragus.— † 2. II. 1917	Thrombophl. sept. Lungenabcesse, Empyem	29. I. 1917	Ikterus schon bei der Aufnahme. Ab 30. I. sehr stark. Ikterus. Hautblutungen	—	31. I. Bilirubin +++	Verfettung d. Leber-Parenchyms
Dresem.— † 9. IV. 1917	Thrombophl. sept. post abortum	27. III. 1917	Schon bei der Aufnahme	Gefärbt. diarrhöischer Stuhl	Bilirubin +++	Leber 26 : 21 : 8, septische Milz
Köster.— † 18. VI. 1919	Thrombophl. sept.	28. IV. leicht. Ikt. 11. VI. deutl. 16. VI. kein Ikter.		Nicht acholisch	Nicht untersucht	Perniciös anäm. Blutbild
Eise.— † 3. VI. 1919	Sepsis post abort. Endokarditis, Lungengangraen	2. VI. 1919 Abort, 30. VI. Fieber	11. VI. leichter Ikter. 13. VI. zitronengelb, intensiv. Ikterus	18. VI. gefärbte Durchfälle. Seit 30. VI. schwärzl. Durchfälle.	Bilirubin +++	Liquor wasserklar, deutl. Ikt. Verfärbg. d. acini central; Leber 27 : 17 : 9
Gers.— † 6. V. 1919	Thrombophl. sept. post abortum	30. V. 1919	Seit 1. VI. gelb, s. 4. VI. gelbgrün, intens. Verfärbung der Haut. 5. VI. Bronzeton.	—	Bilirubin +++	Leber 26 : 18 : 8, bräunlich gelb
Tim.— † 26. V. 1919	Thrombophl. sept. post abortum	15. V. 1919	16. V. leicht ikter. 22. V. Ikterus auch der Haut. Ab 24. V. intensiv. Ikterus.	Ab 22. V. stinkende grünliche Durchfälle	Nicht untersucht	—
Reuch.— † 24. V. 1919	Thrombophl. sept. post abortum, Peritonitis, Lungenabcesse	11. V. 1919	Gegen das Ende zu Ikterus	Ad finem gefärbte Stühle	Nicht untersucht	Sept. Milz, Galle eingedickt, Leber 26 : 23 : 8
Schlicht.— † 12. VI. 1911	Thrombophl. sept. Peritonitis	5. VI. 1911	Ab 11. VI. ausgeprägter Ikterus	—	Bilirubin +++	—
Rintel.— 28. VIII. 1919 geheilt entlassen	Thrombophl. sept.	Seit Anfang Juli 1919	23. VII. zarter Ikter. d. Haut, u. d. Skleren. 24. VII. sehr deutl. Ikt. 27. VII. Ikt. geht zur. 1. VIII. kein Ikt. mehr	Stuhl gefärbt	Bilirubin +++	Geheilt!

Alle Fälle hatten mehrmals anaerobe Streptokokken im Blut.

ren war der Ikerus noch im Verlauf der Krankheit abgeklungen, trotzdem die Patientin ein hyperchromes, perniciös-anämisches Blutbild darbot.

Konstant war im Blutserum der septischen Ikterusfälle durch anäerobe Streptokokken nur Bilirubin nachzuweisen.*) Die Farbe des Serums wies auf sehr hohe Bilirubinwerte hin. Hämatin oder ein anderer Blutfarbstoffabkömmling war in keinem Falle feststellbar, obwohl stets besonders daraufhin untersucht wurde. In dieser Hinsicht unterschieden sich die anaeroben Streptokokken Sepsis Fälle in keiner Weise von den septischen Erkrankungen mit Ikterus, die durch die gewöhnlichen Aerobier hervorgerufen wurden. Es sei darauf hingewiesen, daß wir bei all diesen Fällen ebenfalls nur Bilirubin als färbendes Agens nachweisen konnten. Dies führt uns zu der Auffassung, daß es sich bei dieser septischen Ikterusform nicht um einen hämolytischen Ikterus handelt, von dem sie grundsätzlich durch den ausschließlichen Bilirubinbefund sich unterscheidet. Bei perniciöser Anämie, bei der tropischen Malaria und bei den chemischen Blutgiften findet sich gleichwohl ebenfalls mehr oder weniger Bilirubin, auf die blutschädigenden Einflüsse werden wir jedoch dabei durch das Auftreten von Substanzen (Hämatin, Methämoglobin usw.) aufmerksam gemacht, die als Produkte eines pathologischen Blutkörperchenzerfalls anzusehen sind.

Es wäre nun daran zu denken, daß der Blutabbau nicht wie bei den später zu besprechenden Fällen von Gasbacillensepsis über Methämoglobin und Hämatin geht — und bei diesen Farbstoffen mehr oder weniger lang stationär bleibt — sondern daß es eine Eigenart der anäeroben Streptokokken, der Kolibakterien, Pneumokokken, hämolytischen Streptokokken usw. sei, den Blutfarbstoff viel schneller bis zum Bilirubin selbst umzuwandeln. Da wir aber in der Ikteruspathogenese den Nachweis experimentell noch nicht haben erbringen können, daß (analog der v. Leydenschen Theorie) das Bilirubin in der Blutbahn selbst gebildet wird, so haben wir auch keine Berechtigung, bei unseren Formen die Entstehung des Ikterus durch hämolytische Schädigungen ins Blut selbst zu verlegen, zumal uns nicht reaktive Vorgänge im Blutbild auf solche enorme Blutkörperchenzerstörungen verweisen, wie sie tatsächlich vorhanden sein müßten, wenn Erythrocyten schweren Schädigungen ausgesetzt sind (vergl. die Veränderungen bei Gasbacillensepsis).

Wir müssen also wieder auf diejenigen Theorien zurückkommen, die wir am Anfang der „Ikterusbesprechung" vorausgeschickt haben. Ob dabei neben der Leber auch die Milz wesentlich in Frage kommt, muß der pathologisch-anatomischen Forschung zur Entscheidung über-

*) Inzwischen wurde bei unsern septischen Ikterusfällen das Serum auch mittels der Diazoreaktion, sowie hinsichtlich der Reaktionsweisen des Bilirubins untersucht. Über die Resultate, insbesondere auch über den Cholesteringehalt, soll an anderer Stelle berichtet werden. —



lassen bleiben. Immerhin haben die neueren spektroskopischen Blutserumuntersuchungen (vgl. Schumm) schon manche Aufklärung auf dem noch verworrenen Wege der Ikterusforschung gebracht.

Ein ganz anderes Bild nun geben die durch Gasbacilleninfektionen bedingten Ikterusfälle ab. Schon 1914 konnte ich eine zusammenfassende Darstellung über diesen, durch hämolytische Vorgänge hervorgerufenen Ikterus bringen. Inzwischen haben diese Befunde auch von anderer Seite (Schüler, Weitz) Bestätigung gefunden. In den letzten Jahren haben wir noch einige derartige Beobachtungen machen können. Um den Verlauf der foudroyanten Blutdissolution zu kennzeichnen, sei eine Krankengeschichte hier ausführlich gebracht:

Fall Janu. Bronchopneumonie. Gasbrand am linken Oberschenkel. Im Anschluß an Coffeininjektion, Oxyhämoglobinämie, Hämatinurie.

12. XII. 1918 erkrankt mit Kreuz- und Gliederschmerzen, Husten, Stiche in der Seite. Kein Schüttelfrost, kein Auswurf.

Status: Mittelkräftiges Mädchen, guter Ernährungszustand. Rachen-Gaumenbögen hochrot. Atmung oberflächlich. Puls klein, unregelmäßig. Herz: Töne rein, zweiter Pulmonalton klappend. Spitzenstoß im fünften Intercostalraum sicht- und fühlbar. — Lungen: Grenzen r.h. 11. B.W., r. v. 5. R.; l. h. vom 4. B. W. abwärts Schallverkürzung, scharfes Bronchialatmen, Knistern; Abdomen o. B. Sensorium frei. Auswurf spärlich, nicht charakteristisch für croupöse Pneumonie. Diagnose: Grippe-Pneumonie; Therapie: Campher-Coffein subcut. 18. XII. Lungenbefund der gleiche wie bei der Aufnahme; Atmung oberflächlich, Nasenflügelatmen. — Gegen 12 Uhr mittags klagt die Pat. über starke Schmerzen im linken Oberschenkel. Dieser ist grünlich, blaurot verfärbt, prall gespannt. Die Perkussion gibt Schachtelton. Bei Betastung der Kniescheibe deutlich Knistern, das auch im Bereich der übrigen Schwellung nachweisbar ist. Im Bereich der Schwellung ungefähr zwei Handbreit oberhalb der Patella sind zwei deutlich gerötete Injektionsstellen sichtbar. — Der Chirurg lehnt in Anbetracht des schweren Allgemeinzustandes eine Operation ab. — Blutkultur: Bac. phleg. emph. Nach ungefähr 3 Stunden ist das Sensorium getrübt, die Atmung auffallend beschleunigt. Haut und Schleimhäute sehen fahlgelb aus. Um $^1/_2$5 Uhr ist der Urin schon braunrot. Das Sediment enthält massenhaft Hämatinschollen und -zylinder. Um $^1/_2$8 Uhr ist der Urin von dunklem Blut kaum zu unterscheiden. Die Schwellung am Oberschenkel hat sich noch etwas weiter nach unten über die Patella ausgedehnt. Pat. ist benommen, die Bewußtlosigkeit wird von Aufregungszuständen unterbrochen. — Über Nacht entwickelt sich ein starker Ikterus (Gemisch von schmutzig-bräunlich mit gelb). Skleren gelb.

19. XII. $^1/_2$6 Uhr morgens Exitus.

Ein Einschnitt in die Muskulatur ergibt den typischen Gasbrandbefund. Haut und Unterhaut ist an der Innen- und Außenseite, namentlich im Bereich der unteren Hälfte des Oberschenkels, von der Unterlage abgelöst. Die oberflächlichen Muskelschichten des Quadriceps und der Adduktorengruppen sind in einen leicht zerfließlichen Brei umgewandelt. Im graugefärbten Muskelausstrich: kurze, plumpe, g-positive Bacillen in ungezählter Menge, neben zugrundegegangenen Muskelresten.

Bakteriologischer Befund: 1.) Punktion des Oberschenkels, 2.) Blutkultur, 3.) Urinkultur: in vivo Reinkultur von Bac. phleg. emph. (Fraenkel).

Spektroskopischer Befund: 1.) Blutserum: reichlich Oxyhämoglobin, 2.) Urin 3 Uhr nachm. Urobilin +++, 3.) Urin kurz nach dem Exitus: reichlich Oxyhämoglobin; das Sediment enthält Hämatin.



Kürzlich beschrieb auch **Neumann** einen Gasbrandfall nach Coffeininjektion mit Oxyhämoglobin und Hämatin im Urin.

Ein puerperaler Gasbazillensepsisfall, ebenfalls mit stärkstem Ikterus, verlief folgendermaßen:

Fall Fi. Sepsis post abortum. — Letzte Menses April 1914. Am 8. VII. 1914 abends Einspritzung von Seifenwasser in den Uterus, hinterher sehr starker Schüttelfrost, sowie sehr starke Blutung. — 10. VII. 1914 wegen des schlechten Allgemeinbefindens ins Krankenhaus geschickt. Heute morgen erbrochen.

Status: 5 Uhr morgens. Mittelgroße Frau in hinreichendem Ernährungszustande. Mäßige Cyanose der Lippen, angestrengte beschleunigte Atmung, ängstlicher Gesichtsausdruck. Auf den ersten Blick fällt eine schmutzig-graugelbe Verfärbung der Skleren auf. Die Konjunktiven sehen stärker injiziert aus als normal; von sonstigem Ikterus am Körper ist nichts zu bemerken. Das Sensorium ist frei. Die Frau macht ängstliche aber verständige Angaben. Sämtliche Reflexe sind leicht gesteigert. — Augen: Skleren s. o. Pupillen reagieren. — An den Alae nasium fällt eine geringe livide Verfärbung auf, sonst o. B. — Lungen: Grenzen gehörig, gut verschieblich, keine Schallverkürzung, Vesikuläratmen ohne Nebengeräusche, kein Husten. — Herz o. B. Puls ziemlich kräftig, mäßig gefüllt, beschleunigt. — Abdomen: Ohne Spannung und Druckempfindlichkeit. — Milz überragt den Rippenbogen um zwei Querfinger. — Urin von tiefbrauner Farbe (lackfarben!), in $^1/_2$ cm Schichtdicke noch undurchsichtig. Sediment enthält mehrere Zylinder, die aus amorphen Krystallen bestehen (wahrscheinlich Hämatin), keine Blutschlacken, keine Erythrocyten. — Genitale: Vulva-Vagina o. B. Portio in der Führungslinie, weich; Cervixkanal durchgängig, Uterus in Anteversio-Flexio, weich, beweglich. Adnexe frei. Ziemlich starke Blutung. Rechtes Parametrium verdickt und empfindlich (Parametritis). Wegen starker Blutung Austastung. Entfernung von Placentarbröckeln. Verlauf (8 Uhr vormittags): Das ganze Gesicht sieht jetzt deutlich ikterisch aus. Die Haut hat die Farbe einer Citrone. Die Skleren sind dunkler gelb gefärbt als um 5 Uhr. — Die livide Verfärbung der Nasenflügel ist auf die Nasenspitze übergegangen. Die Farbe ist ein mattglänzendes Blaurot, wobei das Blau überwiegt. An Rumpf und Extremitäten noch kein Ikterus. Allgemeinbefinden unverändert. Herz und Lungen bieten nichts besonderes. — 12 Uhr mittags: Der Ikterus hat jetzt den ganzen Rumpf ergriffen, während die Extremitäten noch frei sind. An den Händen, besonders den Fingern, mäßige Cyanose. Skleren sehen jetzt gelbbraun aus, die erweiterten Gefäße sind als deutlich rote Stränge zu erkennen. Klagen über Schmerzen in beiden Oberschenkeln, an denen sich objektiv nichts feststellen läßt. Keine Ödeme, kein Knistern nachweisbar. Aus dem heller gelben Gesicht hebt sich die dunkelblaurote Nase deutlich ab. — Allgemeinbefinden unverändert, jedenfalls keine wesentliche Verschlechterung zu konstatieren. — 3 Uhr nachmittags: Das Allgemeinbefinden der Pat. verschlechtert sich plötzlich. Sie wird äußerst unruhig, ist verwirrt, will aus dem Bett heraus und ist nur mit Mühe festzuhalten. — Der Puls ist sehr klein, äußerst frequent, zeitweise kaum zu fühlen; erholt sich auf Coffein etwas. Auf geringe Morphiumgaben beruhigt sich Pat. bald wieder. Pat. ist wieder klar und gibt verständige Antworten.

6 Uhr nachmittags: Subjektiv fühlt sich Pat. viel besser, blutet nicht mehr und ist fieberfrei. Der Ikterus ist jetzt auch auf die Beine und Arme übergegangen. Am Rumpf hat der Farbenton ein helles Braun angenommen. Die Verfärbung der Nase ist noch intensiver geworden. Pat. nimmt genügend Nahrung zu sich, der Puls ist ziemlich gut gefüllt, mäßig kräftig. Augenhintergrund o. B. — 12 Uhr nachts: Das gute Befinden hält an. Pat. läßt spontan Urin, der noch ebenso dunkelbraunrot aussieht. Sie trinkt reichlich Milch und schläft gut.



11. VII. 8 Uhr morgens: Gänzlich verändertes Krankheitsbild. Sehr kleiner, kaum fühlbarer Puls; große Atemnot. Zunahme der Cyanose, geringe Benommenheit. Der linke Oberschenkel ist dicker als der rechte, man fühlt auf Druck ein deutliches Knistern unter den Fingern. Am übrigen Körper bis jetzt kein Knistern wahrnehmbar. Die Gesichtshaut und die Haut an den Armen hat jetzt Schokoladenfarbe angenommen. Das Allgemeinbefinden verschlechtert sich zusehends. Unter den Zeichen größten Lufthungers tritt 9,30 Uhr morgens der Exitus ein.

Die Zahl der roten Blutkörperchen ist innerhalb 20 Stunden von 1,9 Millionen auf 950 000 gesunken! Im einzelnen gestaltete sich das Blutbild folgendermaßen:

Aufnahme: 10. VII. 1914. Blutstatus 10h 15 vormittags:

Leukocyten	25400	Mononucleäre	5,0
Metamyelocyten	7,0	Basophile	—
Stabkernige	20,5	Eosinonophile	—
Segmentkernige	61,5	2 Normoblasten	
Lymphocyten	6,0	1 basophil getüpfelter Erythrocyt	

Die roten Blutkörperchen sind von verschiedener Größe und Färbung. Ein großer Teil hat verwaschene Ränder; die Erythrocyten scheinen zu zerfallen (es sieht wie ein Zerfließen aus). An den polynucleären und ab und zu auch bei den segmentkernigen Leukocyten sieht man starke Vakuolenbildung.

1h15 mittags: Zahl der Erythrocyten 1,9 Millionen. Hb. 42%. Diese Bestimmung ist in diesem Falle zweifellos sehr ungenau, da das Blutserum durch die verschiedenen Blutfarbstoffzerfallsprodukte dunkelrot (mit bräunlichem Schimmer) gefärbt ist. Index daher unsicher. Leukocyten 34 400.

5h30 nachm.:

Leukocyten	30600	Lymphocyten	10,0
Metamyeloc.	5,0	Mononucleäre	5,0
Stabkernige	9,5	Eosinophile	—
Segmentkernige	70,5	Basophile	—

Jetzt ist die Verschiebung nach links also nicht so ausgeprägt. Es besteht eine Vermehrung der neutrophilen Elemente. In einem polynucleären findet sich ein Gasbacillus.

Bei Auszählung von 200 weißen Blutkörperchen findet man 5 Normoblasten und 2 basophil getüpfelte Erythrocyten. Die roten Blutkörperchen zeigen in der größten Zahl unscharfe Ränder. 8h30 abends. Leukocyten 45400.

1.1 VII. 7h40: vormittags Erythrocyten 950000, also innerhalb 18½ Stunden eine Abnahme von fast 1 Million. Hb. 34%? Leukocyten 26200. — 9h45 vorm.: Zahl der Leukocyten aus dem Herzblut sofort nach dem Exitus 33900?

Daß die Leukocytose auf die akut eintretende Anämie zurückzuführen ist, ist anzunehmen. Die Regeneration sucht den Schaden, den die Hämolyse anzurichten vermag, abzuschwächen und sie bringt es in der Tat hie und da zustande, das Gleichgewicht im Blute wieder herzustellen, vorausgesetzt, daß die Ursache wegfällt. Solche Fälle sind später auf der Tabelle aufgeführt.

Bakteriologischer Befund: 10. VII. Cervix. Fraenkelscher Gasbacillus + Coli hämol. — Blut: Gasbac. + Coli hämol. (Gasbildung ist nach 3 Stunden schon deutlich!). Urin steril.



10. VII. Blut (postmortal), Gasbazillen + Coli hämol. (ca. 20 Kolonien im Kubikzentimeter.)

Chemische Untersuchung (unter Prof. Dr. Schumm). Blut: a) Serum intensiv rot mit Stich ins Braune; in ca. 1 cm Schichtdicke undurchsichtig. Überwiegend Oxyhämoglobin, reichlich Bilirubin; Methämoglobin in mäßiger Menge; Hämatin nicht nachweisbar, Anwesenheit nicht ausgeschlossen, da es bei derartig überwiegendem Oxyhämoglobingehalt nicht erkannt werden kann.

Harn: Tiefbraun, in $^1/_2$ cm Schichtdicke noch undurchsichtig, mit mäßiger Menge eines braunen Sediments (Hämatin). Der Harn stellt eine ziemlich reine Methämoglobinlösung dar. Oxyhämoglobin nur in mäßiger Menge vorhanden.

b) Serum intensiv rot mit starkem Stich ins Braune. Sehr viel Oxyhämoglobin, reichlich Bilirubin. Methämoglobin in mäßiger Menge. Hämatin nicht nachweisbar. Hierfür gelten die oben (sub Blut a) gemachten einschränkenden Bemerkungen.

Obduktion: Schaumorgane. Mikroskopische Untersuchung: Im linken Parametrium massenhaft Gasbacillen, die vorwiegend in den Lymphspalten liegen. In einem mit Fibrin und wenig zahlreichen Lymphocyten angefüllten Venenlumen befinden sich besonders in den peripheren Teilen reichlich Gasbacillen. Nach dem Obduktionsbefunde hatte Bact. Koli nur eine nebensächliche Rolle beim Zustandekommen der Allgemeininfektion gespielt. Die schweren Bluterscheinungen sind sicherlich auf Kosten der Gasbacillen zu setzen. Diese beherrschten das Krankheitsbild. —

Die bei der Obduktion angesetzte Leichenblut-Traubenzucker-Agarkultur hat nach 1 Stunde bereits reichlich Gas gebildet!!

Im Mittelpunkt der schweren Gasbacilleninfektion steht also ohne Frage die überaus foudroyante Blutschädigung. Urin und Blutserum lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß Hämoglobin aus dem Stroma der Erythrocyten austreten konnte.

Analog dem Vorgange des experimentell erzeugten Toluylen-Diamin-Ikterus ließe sich wohl mutmaßen, daß der Ikterus durch weitere Verarbeitung der Blutschlacken in der Leber und zwar durch Galleneindickung (Pleiochromie) zustande komme, oder daß die Milz Anteil im Sinne eines ictère splénohémolyse habe. Wie weit der reticulo-endotheliale Apparat selbst dabei Anteil nimmt, läßt sich nicht feststellen; unzweifelhaft erscheint es jedoch, daß die schwerwiegenden Veränderungen in der Blutbahn selbst sich abspielen. Durch die Gasbacillentoxine kommt es primär zum Austritt des Blutfarbstoffes aus seiner natürlichen Bindung. Es bleibt aber nicht bei diesem Vorgange, sondern es vollzieht sich ein weiterer Abbau über Oxyhämoglobin und Methämoglobin zu Hämatin. Würde man nun auch dem Abbau des



Blutfarbstoffs in der Blutbahn selbst skeptisch gegenüberstehen, so muß darauf verwiesen werden, daß die Umbildung des Hämoglobins bis zu Methämoglobin auch in vitro unter der Einwirkung der Gasbacillen gelingt (Schottmüller). Ähnliche Ereignisse treten auch, wie bekannt, bei der Kalichloricumvergiftung auf. „Die aus der allgemeinen Blutalteration folgende Überschwemmung des Körperkreislaufs mit methämoglobinämischen Plasma wird zunächst äußerlich in der allgemeinen Verfärbung der Haut und der Konjunktiven sichtbar, wodurch infolge der Diffusion des Blutplasmas ein bräunliches, fast bronzeartiges Koloritauftritt" (Lehnert).

Wir sind uns wohl klar darüber, daß wir bei solchen Hautveränderungen nur unter einem gewissen Vorbehalte von Ikterus sprechen können, denn unter Ikterus verstand man bislang die Färbung des Gewebes mit Gallenfarbstoff. Andererseits heißt aber Ikterus Gelbsucht und da wir auch bei den in Frage stehenden Hautveränderungen, die durch andere Blutfarbstoffabkömmlinge als Bilirubin verursacht werden, einen der Hauptsache nach gelben Unterton vor uns haben, so haben wir uns nicht gescheut, bei unseren Ausführungen überall die Bezeichnung Ikterus beizubehalten.

Was also bei unseren Fällen besonders bemerkenswert ist, ist das Auftreten des Hämatins, und zwar im Blutserum. Die erste Beobachtung dieser Art machte Schumm bei einem Falle von Chromsäurevergiftung. (Es sei erwähnt, daß der Nachweis des Hämatins bislang nur im Blutserum zu führen ist.) Das Auftreten scheint stets von blutschädigenden Prozessen abhängig zu sein, denn es wurde von Schumm und Hegler, sowie von Schottmüller und Schumm bei perniciöser Anämie, bei tropischer Malaria, bei familiärem Ikterus, von Schumm-Becker bei Dinitrobenzolvergiftung und in Fällen von hochgradiger Kalichloricumvergiftung von Feigl gefunden. Recht häufig fand es sich aber bei bestimmten Formen von Gasbacilleninfektionen. Von anderen Keimen, die auch zu einer Methämoglobinumwandlung in vitro führen, ist nur noch der anaërobe Staphylokokkus bekannt. Wir sahen einen analogen Vorgang in vivo (Methämoglobinämie und Methämoglobinurie) bei folgendem Falle:

Frau Jak. Peritonitis nach geplatzter Tubargravidität. — Letzte Menses 15. X. 1910. Am 19. XI. 8 Tage Blutung. Am 28. XI. wieder starke Blutung und Abgang eines Stückes. Von dieser Zeit ab immer Blutung, die auf Secale nicht besser wurde.

16. XII. Aufnahme. Gynäkologisch in der linken Adnexgegend ein Tumor zu fühlen (Tubarabort links? Adnexerkrankung post abortum?) Sonst bietet der Allgemeinbefund nichts besonderes. Gesunde Hautfarbe, keine Cyanose, keine Dyspnoe. Innere Organe o. B.

20. XII. Seit gestern Temperatursteigerung. Schmerzen im Leib. Ausstrahllende Schmerzen in beide Schultern. Konjunktiven beiderseits leicht gelblich. Stuhl nicht acholisch.

23. XII. Ikterische Skleren. Tumor der linken Adnexgegend größer geworden. 24. XII. Probepunktion im Douglas: dunkelflüssiges Blut, Bakteriologisch o. B. 27. XII.



Äußerlich in der rechten Unterbauchgegend derbe Resistenz. Abdomen mäßig gespannt. Hb. 58%. Temp. bis 39° in den letzten Tagen. Stuhl braun, Ikterus nimmt zu. Im Urin Urobilin, Urobilinogen und Bilirubin+. Augenhintergrund o. B. 30. XII. Ikterus noch stärker. Allgemeinbefinden schlechter. Tumor nicht besonders schmerzhaft. — 3. 1. 1911. Man hat den Eindruck, als sei eine neue Blutung erfolgt. Starker Ikterus. Stuhl braun. Erbrechen. Im Blut und Urin Methämoglobin.

Operation: Starke Verwachsungen, große verjauchte Blutmassen, Fibrinauflagerungen. — Bakteriologische Untersuchung des Peritonealblutabscesses: Reinkultur von araëroben Staphylokokken.

An der Entwicklung des Ikterus haemolyticus sind hier zwei Faktoren beteiligt: 1. die anaërobe Staphylokokken-Infektion, 2. das in der Bauchhöhle befindliche Blutextravasat. Nach Schottmüller handelt es sich bei dem Ikterus, der bei der Tubenrupturblutung auftritt, um kompliziertere Vorgänge. Er glaubt, daß die Erythrocytenstromata zur Bildung von Autolysinen anregten und daß diese wiederum auf die in der Blutbahn zirkulierenden Erythrocyten hämolytisch einwirkten, daß also „sowohl der direkte Blutfarbstoffzerfall zur Hämatinbildung Veranlassung gibt, wie auch, daß eine echte Hämolyse in einem Teil der Fälle stattfindet.“ An anderer Stelle präzisiert er seine Ansicht noch mehr: „Die paroxysmale erhebliche Zunahme des Hämatins im Serum, das Auftreten der Methämoglobinurie, ohne daß ein erneute Blutung in die Bauchhöhle stattgefunden hat (keine Schmerzen, Zunahme des Hämoglobins, guter Allgemeinzustand), läßt wohl nur die Deutung zu, daß die plötzliche Steigerung des Hämatins im Laufe der Beobachtung durch eine Autolyse des Gefäßblutes zustande gekommen ist.

Wenn wir in unseren Gasbacillensepsisfällen das Hämatin bzw. Methämoglobin für den Ikterus in erster Linie verantwortlich machen, so setzen wir uns in einen gewissen Gegensatz zu den Untersuchungen von Brugsch, der bei täglicher Injektion von salzsaurem Hämatin eine beträchtliche Gallenfarbstoffausscheidung (keinen Ikterus) erzielte. Es könnte dies zur Annahme verleiten, daß das Hämatin für eine Ikterusgenese an sich gar nicht in Frage käme. Es scheint aber, daß wie bei der Bilirubinämie, so auch bei der Methämoglobinämie bzw. Hämatinämie erst ein gewisser Schwellenwert im Blutserum überschritten werden muß, bevor es zur Farbstoffaufnahme in den Geweben kommt, und fernerhin, daß letztere erst eine gewisse Zeit lang mit der Hämatinblutlösung in Berührung gekommen sein müssen. Vielleicht hat bei der experimentellen Hämatininjektion dieser Farbstoff das Gewebe nur zu kurze Zeit umspült.

Über den weiteren Abbau der Blutfarbstoffe wissen wir immer noch nichts sicheres. Die Leber bildet das Bilirubin aus dem Blute. Der Abbau von Hämoglobin geht nach allgemeiner Ansicht über das (noch eisenhaltige) Hämatin. Ob im pathologischen Blutfarbstoffabbau (also

z. B. bei unseren Gasbacilleninfektionen) die letzte Etappe auch im Blute selbst der Gallenfarbstoff sein kann, ist noch nicht erwiesen, aber auch noch nicht einwandfrei widerlegt.

Unter anormalen Verhältnissen kommt es außer zur Hämolyse, wie wir gesehen haben, noch zur Umwandlung des frei gewordenen Hämoglobins zu Methämoglobin und des Hämatins. Dies ist auf spezifische Toxinwirkung zurückzuführen, denn bei der paroxysmalen Hämoglobinämie und bei gewissen anderen Blutlösungsgiften finden wir solchen Abbau im Blute selbst bei schwersten Graden sehr selten. So kommt auch Pappenheim zu dem Schlusse, daß ein noch so starker Blutzerfall in der Zirkulation, selbst toxischer Natur (zirkulatorische toxische Hämolyse) mit noch so starker funktioneller Überlastung der Leber nicht imstande ist, Ikterus zu machen. „Es muß ein geeignetes hepatotoxisches Moment hinzutreten.“

Die Umstände, unter denen es bei der Gasbacilleninfektion zum „Hämatinikterus“ kommt, sind durchaus noch nicht übersichtlich. Der Hauptgrund, der es uns erschwert, die Pathogenese dieser Ikterusform zu erforschen, liegt vor allem darin, daß wir noch bei keinem Versuchstier, auch bei dem für Gasbacilleninfektion sonst so empfänglichen Meerschweinchen nicht, eine ähnliche blutschädigende Wirkung mit dem Baz. phleg. emph. erzeugen können. Diese Schädigung scheint also nur den Menschen zu treffen. Aber auch hier gehört die Blutdissolution nicht zur konstanten Symptomatologie der Gasbacillen-Bakteriämie.

Schon Weitz hat darauf hingewiesen, daß bei den während des Krieges in ungeheuer großer Anzahl aufgetretenen Gasbrandfällen der uns hier beschäftigende Symptomenkomplex überhaupt nicht beobachtet wird. Diese Behauptung erfordert insofern eine gewisse Einschränkung, als doch hie und da Zeichen von Ikterus und Blutfarbstoffzerstörung und „Hämoglobinurie“ (spektroskopischer Nachweis war im Felde nicht durchführbar) zur Beobachtung kamen. Ich selbst habe einen solchen Fall publiziert und späterhin ähnliche gesehen. Ob es sich um Fraenkelbacilleninfektionen handelte, kann ich nicht entscheiden, da mir gerade bei diesen Fällen eine bakteriologische Untersuchung aus äußeren Gründen nicht möglich war. Auf Grund eigener Erfahrungen möchte ich sie doch dazu in Beziehung bringen, denn die Beobachtung, „daß nur bei den durch Fraenkelschen Gasbacillen verursachten Fällen sich schwere Schädigungen des Hämoglobins und die damit zusammenhängenden Folgezustände an der Haut, dem Blutserum und dem Harne einstellen“, kann ich sonst vollauf bestätigen. Immerhin steht die große Zahl der jeder Blutschädigung freier Gasbrandfälle in gar keinem Verhältnisse zu der kleinen Zahl bei der Blutdissolution festgestellt wurde.

Fraenkel glaubt, daß dieses Mißverhältnis darauf beruht, daß noch eine hämoglobinschädigende Noxe hinzutreten müsse. In drei seiner



Ikterus aufweisenden Fälle war der Gasbrand z. B. zu schweren Streptokokkenpneumonien hinzugekommen. Bei der puerperalen Sepsis sollen die in den Blutkreislauf „übertretenden Säftemassen“ zu einer Schädigung der roten Blutkörperchen führen, und der Angreifbarkeit des Hämoglobins durch den Gasbacillus Vorschub leisten. „Fallen diese Bedingungen fort, dann bleibt auch die schädigende Wirkung auf das Hämoglobin aus, und die Patienten gehen an der Gasbranderkrankung als solcher, ohne die gleichzeitigen Symptome der Hämoglobinämie, Methämoglobinämie oder Hämatinämie zugrunde.“

Gegen diese von E. Fraenkel in aller Reserve ausgesprochenen Vermutungen muß festgestellt werden, daß wir im Kriege viele Verwundete in Behandlung bekamen, bei denen sich erst nach längerer Fieberzeit und trotzdem große Eiterungen vorlagen, Gasbrand an irgend eine Wunde sich anschloß und daß kein hämolytischer Ikterus auftrat. Ja, bei manchen Verwundeten war durch starke Blutungen schon vorher das Blutbild aufs schwerste geschädigt, bevor sich Gasbrand entwickelte, und doch löste der Gasbacillus keine weitere Blutzerstörung aus. — Wir sehen, daß auch hier noch manche Frage ihrer Lösung harrt.

Bisher haben wir im wesentlichen nur das Schicksal des zerstörten und umgebildeten Hämoglobins in der Blutbahn selbst verfolgt. Kommt es nun zu einem Übertreten der Blutfarbstoffabkömmlinge in die Gewebe, so wird dadurch ein eigentümliches Hautkolorit verursacht, das in seiner Intensität und Farbenwirkung schwankt zwischen schmutzig-bräunlich-gelb und schmutzig-bläulich-livide. Aber auch ockergelbe Färbung können wir gelegentlich wahrnehmen.

Das Blutserum bietet ebenfalls charakteristischen Befund; bei schwerer Blutzerstörung ist es undurchsichtig bräunlich-rot und hie und da von dem hämaturischen bzw. methämoglobinurischen Harn kaum zu unterscheiden. Die Farbe des hämatinreichen Serums ist mehr oder weniger braungelb, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Hämatin, Methämoglobin und Oxyhämoglobin zeigt das Serum Farbtöne, in denen je nach dem Mengenverhältnis der genannten Farbstoffe entweder gelb, braun oder rot vorherrscht (Schumm, l. c.). Der Nachweis gründet sich auf einen Komplex spektroskopisch-chemischer Reaktionen, deren Anstellung die Unterscheidung gegenüber Methämoglobin, Hämoglobin und Sulfohämoglobin ermöglichen und das Hämatin auch in kleinen Mengen durch Überführung in Hämochromogen (Absorptionsstreifen auf etwa um 559 grün) erkennbar macht. — Voraussetzung exakter Untersuchungsresultate ist Anwendung eines genau geeichten Präzisionsspektroskopes, das die genaue Ortsbestimmung der einzelnen Absorptionsstreifen nach Wellenlängen gestattet. Einzelheiten der Technik sind in den verschiedenen Veröffentlichungen von Schumm nachzulesen. (Unsere spektroskopischen Befunde wurden von Herrn Prof. Dr. Schumm stets selbst geprüft.)



Die im Plasma kreisenden bzw. im Serum gelösten Hämoglobinderivate können, wie schon früher betont, durch die Leber weiter zu Bilirubin abgebaut werden. Eine auf hepathogenem? Wege zustande kommende Bilirubinämie kann dann ihrerseits weiter zur Verstärkung des Ikterus beitragen. Werden die physiologischer Weise schon zur Eliminierung und Weiterverarbeitung des Blutfarbstoffs vorhandenen Organe (Milz, Leber usw.) dieser Aufgabe nicht gerecht, so treten die Blutzerfallsprodukte auch in den Harn über.

Bevor wir auf diese Fragen näher eingehen, seien kurz noch in Form einer Tabelle die früheren spektroskopischen und klinischen Beobachtungen bei anderen Gasbacilleninfektionen in gedrängterer Form dargestellt. Ausführlicher sind diese Fälle zumeist in den Beiträgen zur Klinik der Inf. und Immun. Wiss., Bd. III, H. 1 u. 2 beschrieben; dort finden sich auch Literaturangaben über die bis 1914 beobachteten Gasbacillensepsisfälle mit hämolytischen Erscheinungen.

Mehr oder weniger intensiver Ikterus fand sich außerdem bei elf weiteren Mischinfektionen von Gasbacillen mit Koli, hämolytischen Streptokokken usw. Spektroskopisch wurde hierbei das Serum nicht untersucht.

Wenn wir die Zusammenstellung der spektroskopischen Befunde überschauen, so fallen uns zunächst Differenzen im Auftreten der verschiedenen Farbstoffe im Blutserum und im Harn auf. Schumm hat schon früher einmal darauf hingewiesen, daß der Hämatingehalt des Blutserums durchaus nicht von einem entsprechenden Hämatin- oder Methämoglobingehalt des Harns begleitet zu sein braucht. Grund dafür kann folgender sein:

1. Das Hämatin im Blutserum ist so schwach, daß es von der Leber usw. abgefangen und verarbeitet wird.

2. Das Hämatin wird durch sehr reichlich vorhandenes Oxyhämoglobin verdeckt (ein starker Überschuß von Hämoglobin kann den Nachweis von Hämatin durch die Hämochromogenreaktion erschweren oder unmöglich machen). Deshalb ist der negative Ausfall der Probe oberhalb eines gewissen Oxyhämoglobingehaltes nicht beweisend. — Da sich ein sehr hoher Hämatingehalt jedoch schon durch den Orangestreifen bemerkbar macht, ist in diesem Falle ein reichlicher Oxyhämoglobingehalt weniger störend (Schumm).

3. Zu berücksichtigen ist, daß das Hämatin zum Teil im Bodensatz enthalten sein kann; das Sediment ist daher ebenfalls einer spektroskopischen Untersuchung zu unterziehen.

4. Es ist bemerkenswert, daß, wie aus dem Fall Fi. ersichtlich ist, der Abbau des Hämoglobins in sehr kurzer Zeit (innerhalb weniger Stunden) gewaltige Fortschritte machen kann. Mit Recht betont E. Fraenkel, daß die Untersuchung des Harns usw. keine einmalige



Name	Farbe	Reaktionen auf: Oxyhämoglobin Serum	Oxyhämoglobin Urin	MetHbgl. Serum	MetHbgl. Urin	Hämatin Serum	Hämatin Urin	Bilirubin Serum	Bilirubin Urin	Ikterus	Bemerkungen
Ru. aufgen. 26. VIII. 1913 † 29. VIII. 1913	28. VIII. 1913 Serum bierbraun, Urin braunschwarz	–	–	+	–	+ + +	+	–		+ + + Atemnot	Sed.: Schlacken von Hämatin
Bi. aufgen. 18. VIII. 1912 † 14. VIII. 1912	18. VIII. 1912 Urin dunkelbraun	–	–	–	+ + +	–	–	–	–	+ + + schmutzig, braungelb, Atemnot	Sed.: Blutschlacken und Zylinder am andern Tag nur Körnchen
Schar. aufgen. 29. XII. 1912 geheilt 14. I. 1913	29. XII. 1912 Urin mahagonibraun	–	+	–	–	+	–	–	–	29. XII. 1912 leicht ikter., 31. XII. 1912 kein Ikterus mehr	Nierenschädigg. durch Funktionsprüfg. festgestellt
Schae. aufgen. 10. XII. 1912 geheilt 27. XII. 1912	10. XII. 1912 Urin dunkelbraun, Serum normal	10. XII. +	–	–	+	+	+	–	–	+ + + ockergelb, 12. XII. ø	sehr zahlr. Blutschlack.-Zylinder. Filtrat: Oxy-Hgb.- Hämatin - Lösg.
		14. XII. +	–	–	–	–	–	–	–		
Ro. aufgen. 7. I. 1913 geheilt entlassen	7. I. 1913	–	–	–	–	+	–	–	Urobilin	+ +	Sed.: spärl. Blutschlakkenzylinder
He. aufgen. 3. X. 1910 † 5. X. 1910	5. X. 1910 Urin mahagonibraun, später schwarzbraun	–	–	–	–	–	–	–	–	+ + + Dyspnoe	—
		–	–	–	–	+	+	–	–		
Ehm. aufgen. 19. VI. 1913 † 27. IV. 1913	Urin blutfarben	–	–	–	–	–	+	–	–	20. IV. 1913 Ikterus, 25. IV. ø	Bluttrümmer, keine Erythrocyten
Gro. aufgen. 19. XII. 1913 geheilt 27. XII. 1913	20. XII. 1913 burgunderfarben, Serum dunkler als normal	+	+ + +	–	+ +	–	–	+	–	fahlgelb	Sed.: ausgelauchte rote Blutkörperch. neben Hgb.-Schollen, keine Zylinder
Jus. aufgen. 8. VI. 1913 geheilt	9. VI. 1913 Urin ohne Befund	+	–	–	–	–	–	–	–	8. leicht ikt., 9. Zunahme d. Ikterus	—
Bo. aufgen. 11. XII. 1913 nachts †	11. XII. 1913 Urin mahagonifarben	nicht untersucht								kein Ikterus	—
Ris. aufgen. 19. XII. 1913 †	Serum gelber als normal	+	–	–	–	–	–	–	–	6. I. 1914 leichter Ikterus	—
Fic. aufgen. 10. VII. 1914 † 11. VII. 1914	Bl.-Serum a) rotbr., Urin tiefbraun, Serum b) dklbraunrot	+ + +	–	+ +	–	–	–	+ +	–	sehr intensive braunrote Verfärbung	Blutfarbstoff-Schlacken
			+ +	–	+ + +	–	+ +	–			
		+ + +	–	+ +	–	–	–	+ +			

Gasbacillen-Infektionen.

sein darf, „sondern sie muß in möglichst kleinen, nur Stunden betragenden Zwischenräumen wiederholt werden."

Die Quantität des Hämatins bzw. des Methämoglobins bestimmt die Intensität des Ikterus. Über die Farbennuancen wurde schon an anderer Stelle gesprochen. Erwähnt muß noch werden, daß die Farbe des reinen Hämatinharns nicht ohne weiteres auf starken Blutzerfall hinweist. Sie ist gelb bis dunkelbraun. Das Hämatinsediment ist braun und amorph. Stark hämatinhaltiges Serum hat oft eine mehr oder weniger deutlich bräunlich-gelbe bis braune Farbe, dagegen beweist bräunlich gelbe Farbe noch nicht, daß Hämatin vorhanden ist (Schumm). Beeinflußt wird die „reine Hämatinfarbe" natürlich durch die Mitbeteiligung der anderen Blutfarbstoffe; das Vorhandensein von Bilirubin stört den Nachweis von Hämatin nicht.

Die zugrunde gegangenen Erythrocyten haben selbstverständlich ihre Bedeutung als Sauerstoffträger eingebüßt. Es tritt Sauerstoffmangel ein, und gerade die „Gasbacillensepsis mit Ikterus" sehen wir häufig mit schwerster Cyanose und Dyspnoe Hand in Hand gehen. Um so erschreckender gestaltet sich das Bild noch dadurch, daß oft für lange Zeit noch klares Bewußtsein besteht. Die Eigenart des Ikterus macht sich außerdem noch dadurch augenfällig, daß im Gegensatz zum cholämischen Ikterus auch hier lästiger Juckreiz und Pulsverlangsamung fehlt.

Aus dem Ikterus bzw. dem spektroskopischen Blutfarbstoffnachweis ohne Würdigung der sonstigen klinischen Symptome ein prognostisches Urteil fällen zu wollen, ist nicht erlaubt. Wie aus unseren Beobachtungen hervorgeht, kommen auch Fälle mit schwer geschädigtem Blute zur Ausheilung, wenn das wirksame Toxin erheblich verringert ist oder wegfällt. Es liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie bei den chemischen Vergiftungen. Das Blut allein ist meist imstande, das Gleichgewicht im Gasaustausch wieder herzustellen, indem es ausgiebige regeneratorische Faktoren in die Wagschale wirft. Voraussetzung ist natürlich, wie gesagt, nur eine passagere Einwirkung der Noxe.

Bemerkenswert ist auch, daß die Niere hinsichtlich ihrer Funktion geschädigt sein kann. Auch Brütt glaubt, daß die von Schumm und ihm bei Eklampsie beobachtete Hämatinurie bzw. Hämatinämie die schon vorhandene Nierenschädigung verstärkt. Auf schwere, durch Hämoglobinämie hervorgerufene Nierenstörungen weist auch Krehl hin. Nach ihm können sogar urämische Zustände vorkommen. Auch Lehnert konstatierte eine starke Schädigung, insbesondere der gewundenen Kanälchen und der Hehnleschen Schleifen bei Methämoglobinämie durch Kali-Chlorikumvergiftung. Durch Verstopfung der Nierenkanälchen kann völlige Anurie eintreten. Unsere Auffassung über Nierenstörungen beim septischen Ikterus durch Gasbazillen haben wir schon an anderer Stelle zum Ausdruck gebracht.



Zusammenfassend kommen wir zu folgendem Schluß:

Unsere Untersuchungen beim septischen Ikterus haben ergeben, daß der Ikterus bei der anaeroben Streptokokkensepsis sich nicht von dem bei der Sepsis durch Aerobier unterscheidet. Wir sehen ihn im Verlauf der Erkrankung nur auffallend oft. Der Farbstoff, der die Hautverfärbung bedingt, ist das Bilirubin, dieses kann in sehr starker Menge im Blutserum vorhanden sein. Die morphologische Blutuntersuchung weist dabei nicht darauf hin, daß der anaerobe Streptokokkus das Blutkörperchen in der Blutbahn selbst zum Zerfall bringt. Ein Abflußhindernis für die Galle in der Leber ist bei unsern Fällen makroskopisch nicht nachweisbar. (Das Auftreten metastatischer putrider Abscesse durch anaerobe Streptokokken in der Leber stellt ein ungewöhnlich seltenes Ereignis dar!)

Im Gegensatz hierzu erzeugt ein anderer Anäerobier, der Fraenkelsche Gasbacillus, einen Ikterus, bei dem das wesentliche in einer manchmal enormen Blutdissolution besteht. Es kommt zu einem Übertritt von Farbstoffabkömmlingen ins Serum und zu einer Ausscheidung derselben im Harn. Wenn auch ein ausgesprochener Ikterus mit Hämatinämie prognostisch als ernst aufzufassen ist, so ist doch erstaunlich, wie selbst schwerere Blutschädigungen durch regenerative Vorgänge wieder ausgeglichen werden können. Die Blutveränderungen (mit Ikterus) sind an die Wirksamkeit der Gasbacillen gebunden, sie sind auf die Bakterieämie — nicht etwa aber auf eine Vermehrung von Gasbacillen im Blute — zurückzuführen. Wo es gelingt, den Sepsisherd auszuschalten, oder wo er erlischt, da geht auch diese Blutzerstörung von selbst zurück.

Literatur.

[1]) Bingold, Beiträge z. klin. d. Inf. K. 1914, Festband, H. 1. u. 2; Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 7. — [2]) Brütt u. Schumm, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **80**. — [3]) Brugsch, Zeitschr. f. experim. Therap. **8**. — [4]) Daumann-Pappenheim, Fol. haematol. Archiv **18**. — [5]) Eppinger, Zieglers Beiträge z. allg Path. u. pathol. Anat. **31**. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **1**. — [6]) Hymans v. d. Bergh u. Snapper, Berl. klin. Wochenschr. 1914, 24/25; Berl. klin. Wochenschr. 1915, 42; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**. — [7]) Jochmann, Lehrb. d. Inf. K. — [8]) Krehl, Lehrb. d. path. Phys. 1912. — [9]) Lehnert, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1912, S. 443. — [10]) Lepehne, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**, H. 2. — [11]) Mac Nee, Med. Klin. 1913. — [12]) Neumann, Münch. med. Wochenschr. 1919, 14. — [13]) Ogata, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **55**. — [14]) Schottmüller, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 5. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie **21**. 1910. — [15]) Schüler, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 43. — [16]) Schumm, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 53; Hoppe-Seylers Ztschr. f. phys. Chem. **97**. 1916; **83**. 1913; **87**. 1913; **80**. 1912; Zeitschr. f. phys. Chemie **87**, H. 3. 1913. — [17]) Tarchanow, Arch. f. d. ges. Physiol. **9**. — [18]) Thormählen, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **30**, H. 4 u. 5. 1918. — [19]) Vossius, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **11**. — [20]) Weitz, Münch. med. Wochenschr. 1918, 27.



Enthalten die Lymphocyten ein lipolytisches Ferment? Zugleich ein Beitrag über den Lipasegehalt des Liquor cerebrospinalis.

Von

Dr. Alfred Resch-Zürich.

In zahlreichen Arbeiten glaubt Bergel[1]) den Beweis erbracht zu haben, daß das in den verschiedensten Organen, im Blut und anderen Körperflüssigkeiten nachweisbare lipolytische Ferment lymphocytären Ursprunges sei. Ich selbst habe in zwei früheren Arbeiten[2])[3]) zu dieser Frage Stellung genommen und in der einen versucht, durch Anwendung einer klaren, eindeutigen Methodik die Beweiskette zu schließen. Die Gültigkeit der Beweisführung hatte zur Voraussetzung, daß das zur Verwendung kommende Zellmaterial aus artifiziell erzeugten intraperitonealen Exsudaten tatsächlich überwiegend aus Lymphocyten bestand. Dies schien nach den oben erwähnten Arbeiten Bergels der Fall zu sein, obschon Kyono auf Grund seiner Vitalfärbungen ausdrücklich die prozentual geringe Menge von Lymphocyten im Verhältnis zu den übrigen einkernigen Zellen in den artifiziell erzeugten Exsudaten betont, die er als mononukleäre Macrophagen auffaßt, und sie autochthon entstehen läßt. Trotz dieser gegensätzlichen Auffassung schien, wie gesagt, die Provenienzfrage der Lymphocyten durch die immer wieder von neuen Gesichtspunkten ausgehende Bearbeitung durch Bergel genügend abgeklärt, so daß ich die Schlußfolgerungen, die ich aus dem Resultat meiner Arbeit zog, als gültig und definitiv erachtete.

Von dem Standpunkt ausgehend, daß das lipylytische Ferment mit den Lymphocyten in genetisch inniger Beziehung steht, drängte sich ohne weiteres die Frage auf, wie verhält sich in der Pathologie des Gehirns und Rückenmarks diesbezüglich der Lipasegehalt des Liquor cerebrospinalis und lassen sich die Befunde bei den einerseits mit einer Lymphocytose andererseits mit einer Vermehrung der polynukleären Zellen einhergehenden Erkrankungen eventuell differentialdiagnostisch verwerten? Mit dieser Erwartung trat ich an die Bearbeitung des Problems heran.

Ich habe im ganzen den Liquor von 34 Fällen untersucht, einige davon mehrfach in kürzeren oder längeren Intervallen. Darunter finden sich die verschiedensten Affektionen des Gehirns und der Medulla. Aus



naheliegenden Gründen wurde den Krankheiten auf entzündlicher Basis größere Aufmerksamkeit geschenkt. Weitaus der größte Teil der untersuchten Spinalflüssigkeiten stammen aus der hiesigen Kinderklinik, und ich möchte Herrn Professor Feer für deren gütigste Überlassung an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen.

Die Fälle finden sich in der beiliegenden Tabelle chronologisch zusammengestellt. Dabei fanden Beginn und Ausgang der jeweiligen Affektion Berücksichtigung, um den Zeitpunkt der Lumbalpunktion im Verlaufe der Krankheit feststellen zu können. Die Zählung des Gesamtzellgehaltes und die prozentuale Verteilung auf die mononukleären und polynukleären Zellen ist bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durchgeführt. Außer dem Eiweißgehalt, bestimmt nach Nissl, wurde bei auf Lues verdächtigen Affektionen noch die Globulinfraktion (Phase I) und die Wassermannsche Reaktion berücksichtigt, um eventuell bestehende Beziehungen zwischen Lipasegehalt und den betreffenden Komponenten ebenfalls in Erscheinung treten zu lassen. Leider ist die Zahl dieser letzteren Vergleichsmöglichkeiten zu gering, um daraus irgend welche Schlüsse ziehen zu können. In den letzten sieben Spalten finden sich Datum und Resultate der verschiedenen Lipasebestimmungen. Der Sinn der angegebenen Zahlen geht aus der jetzt folgenden Beschreibung der Methodik von selbst hervor.

Die Bestimmung der Lipase beruht auf der von Michaelis und Rona[4]) modifizierten stalagmometrischen Methode. Zu 50 ccm einer gesättigten und filtrierten wässrigen Tibutyrinlösung gibt man 2 ccm unverdünnten Liquor. Da außerdem jede Fermentwirkung bei einer ganz bestimmten Wasserstoffjonenkonzentration ihr Optimum besitzt und da ferner jedes quantitative Arbeiten mit Fermenten die Konstanz einer einmal gegebenen Wasserstoffjonenkonzentration verlangt, so werden dem obigen Substrat abgemessene Mengen der von Michaelis angegebenen Regulatorengemischen beigefügt. In unserem Falle 0,1 ccm $\frac{n}{3}$ prim. Na-phosphat + 2,0 ccm $\frac{n}{3}$ sek. Na-phosphat = (H) $1{,}0 \cdot 10^{-8}$ (berechnet) bei einer Temperatur von 18° C $\pm$ 0,5°. Vorversuche hatten gezeigt, daß die Lipase des Liquors ihre optimale Wirkung bei der obigen Wasserstoffjonenkonzentration besitzt. Nach Herstellung der Mischung wurde nun sofort die Tropfenzahl bestimmt und die Zählung in Intervallen von 12^h, dann zweimal von je 6^h wiederholt. Die Ausdehnung des Versuches auf 24^h war deshalb angezeigt, weil der Lipasegehalt des Liquors ein äußerst geringer ist und bei zeitlich kürzeren Versuchsbedingungen kaum eine Spaltung des Tributyrins nachweisbar war. Das Ferment ließ ich während der ganzen Versuchsdauer bei Zimmertemperatur einwirken. Die Abnahme der Tropfenzahl ist so zu erklären, daß das Tributyrin, das dem Gemisch eine beträchtliche





Oberflächenerniedrigung an der Grenzfläche gegen die Luft erteilt, durch die Lipolyse in seine fast gar nicht oberflächenaktive Spaltprodukte, Buttersäure und Glycerin, zerlegt wird. Kontrollversuche mit gekochtem Liquor und mit der mit den Regulatoren versetzten Tributyrinlösung allein ergaben keine oder nur eine minimale Spaltung. Die Spinalflüssigkeit wurde mit wenigen Ausnahmen am Tage der Punktion untersucht; wo dies nicht möglich war, bis zur Untersuchung im Eisschrank aufbewahrt.

Betrachten wir zuerst die in der Tabelle angeführten verschiedenen Fälle von tuberkulöser Meningitis und vergleichen wir den Gehalt des Liquors an Lymphocyten mit dem jeweiligen Tropfenumsatz des einzelnen Falles und die Fälle gegenseitig unter sich, so sehen wir, daß sich maximale Tropfenumsätze von 39—40 Tropfen und minimale von nur 7 Tropfen bei nahezu gleich großem Lymphocytengehalt gegenüberstehen. Fall Nr. 23 zeigt z. B. bei einem Lymphocytengehalt in 1 cmm von 155 einen Umschlag von 40 Tropfen, während Nr. 17 bei 200 Lymphocyten eine Erhöhung der Oberflächenspannung von nur 7 Tropfen aufweist. Zwischen diesen beiden extremen Werten finden wir die verschiedensten abgestuften Übergänge. Schon aus dem Vergleich dieser 13 Fälle von tuberkulöser Meningitis geht ohne weiteres hervor, daß selbst bei einer fast 100%igen Lymphocytose des Liquors eine gesetzmäßige Korrelation zwischen Lymphocyten- und Lipasegehalt nicht besteht. Am meisten beweisend erscheint mir Nr. 34. Nachdem bei den ersten beiden Bestimmungen bei einem Lymphocytengehalt von 240 bis 260 ein Umsatz von nur 11—13 Tropfen sich ergibt, steigt dieser 24^h ante exitum bei einer fast gleichen Lymphocytenzahl auf 30 Tropfen an.

Vergleichen wir demgegenüber die vier eitrigen Meningitiden, deren Liquor bei sehr hohem Zellgehalt beinahe eine reine polynukleäre Leukocytose aufweist, so finden wir auch hier Werte bis zu 35. Aber auch hier besteht keine Beziehung zwischen den mehrkernigen Leukocyten und dem Gehalt an lipolytischem Ferment, wie das besonders deutlich Fall Nr. 24 zeigt, wo den 2400 Leukocyten nur ein Tropfenumsatz von 7 gegenübersteht.

Immerhin weisen die akut verlaufenden infektiösen Affektionen des Gehirns und Rückenmarks durchschnittlich höhere Tropfenumschläge auf als die übrigen in der Tabelle angeführten Krankheiten. Auch die Lues des Zentralnervensystems scheint davon keine Ausnahme zu machen. Allerdings sind die diesbezüglichen Fälle an Zahl zu gering, um jetzt schon ein definitives Urteil fällen zu können. Auffallend hohe Werte ergibt der Fall Nr. 6, eine Spasmophilie, wo bei einem fast normalen Zellgehalt 39 Tropfen umgesetzt werden.

All diese in buntem Gemisch, wie sie die Klinik gerade bot, unter-

suchten Fälle zeigen aufs deutlichste, daß eine a priore supponierte genetische Korrelation zwischen Lymphocyten und Lipasegehalt des Liquors nicht besteht. Damit hat sich auch die Erwartung, die Bestimmung der Oberflächenspannung des Liquors bei Affektionen, die einerseits mit einer Lymphocytose, andererseits mit einer polynukleären Leukocytose verlaufen, differenzialdiagnostisch zu verwerten, nicht erfüllt. Auch die übrigen zum Vergleich herangezogenen Komponenten, wie Gesamteiweißgehalt und die wenigen Daten über Phase I und Wassermann lassen ebenfalls keine diesbezüglichen Beziehungen erkennen.

Nachdem wir durch die Gegenüberstellung und den Vergleich von Lymphocytenzahl und Lipasegehalt des Liquors festgestellt haben, daß eine Beziehung zwischen beiden nicht besteht, aber von anderer Seite (Bergel) auf Grund ausgedehnter Versuche das Gegenteil behauptet wird, so drängt sich — die letztere Ansicht als zu Recht bestehend angenommen — ohne weiteres die Frage auf, sind die mononukleären Zelltypen des normalen und pathologischen Liquors Lymphocyten, die mit denen des Blutes und der Lymphe eine biogenetische Einheit bilden? Damit betreten wir das strittige Gebiet über die Herkunft der im Liquor vorkommenden Zellelemente. Während die einen Autoren (Nissl) die rein hämatogene Theorie vertreten, verfechten die andern die rein histogene (Fischer). Rehm und Elkuch nehmen einen vermittelnden Standpunkt ein. Die Klärung des dem Experiment schwer zugänglichen Problems steht somit noch aus und auf Grund dieser rein spekulativen Erwägungen läßt sich die von uns angeschnittene Frage einer Lösung nicht näher bringen. Hat Bergel recht, so müßten wir auf Grund unserer Befunde für die Liquorlymphocyten eine hämatogene Herkunft leugnen, eine Identität mit Lymphocyten überhaupt bestreiten, da Bergel in allen Zellen mit lymphocytärem Charakter, gleichgültig, aus welchem Organ sie stammen, eine Lipase gefunden haben will.

Wir sehen uns daher gezwungen, uns im Folgenden etwas eingehender mit den Befunden Bergels zu beschäftigen und speziell seine Methodik einer eingehenden Kritik zu unterziehen. Bergel ging so vor, daß er Lymphdrüsen und Milzbrei, tuberkulösen Eiter und seröse Exsudate, die er durch Injektion von Tuberkulin oder 10% Lecithin erhielt, mit Monobutyrin versetzte und nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank dessen Aufspaltung in Buttersäure mit $^1/_{10}$ n. Natronlauge gegen Phenolphthalein titrierte. Auf festem Bienenwachs ließen sich Dellen erzeugen. Da dies auch bei 54° C., wo das Protoplasma bereits abgestorben ist, geschieht, könne es sich nur um die Wirkung eines lipolytischen Fermentes handeln. Ferner erzielte Bergel bei Einbringung von mit sterilem Wachs gefüllten Kapillaren in die Bauchhöhle von Tieren ebenfalls die Auflösung eines Teiles des Wachses und größere



Ansammlung von Lymphocyten, wobei auch Fettsäurenadeln gefunden wurden, die als Zeichen der Fett-Esterspaltung infolge Verdauung gedeutet wurden. Bei der Untersuchung der Blutlymphocyten wurde entweder das Gesamtblut oder das Serum zur Prüfung herangezogen. Nirgends wurde eine Isolierung der Lymphocyten durchgeführt, um sie auf Gehalt und Absonderung von Lipase zu prüfen. Es dürfte nun kaum angehen, das Vorhandensein eines Fermentes in einem an polymorphen Zellmaterial der verschiedensten ontogenetischen Provenienz überreichen Substrat, wie es Blut, Organbrei und seröse Exsudate sind, in welchen sich außerdem noch die mannigfachsten chemischen Verbindungen als Abkömmlinge des Stoffwechsels vorfinden, von einem aus diesem vieldeutigen Gemisch nicht isolierten Zelltyp herzuleiten. Schon diese eine Bemerkung genügt, um die von Bergel angewandte Methodik nicht als einwandfrei zu erachten.

Wir können deshalb auch seinen weitgehenden biologischen und klinischen Schlüssen nicht folgen, die er aus seinen Befunden glaubt ableiten zu dürfen. So stellt er eine reichhaltige Liste der verschiedensten Krankheitsformen auf, in deren Verlauf sich eine Lymphocytose zeigt, immer von der Grundannahme ausgehend, daß eine Lymphocytose zugleich auch der morphologische Ausdruck einer gesteigerten lipolytischen Tätigkeit sei. Aus der Fülle des Dargebotenen seien nur einige Beispiele herausgegriffen. Die Lymphocytose bei perniciöser Anämie und lymphatischer Leukämie wird als Reaktion auf einen möglichen lipiodhaltigen Erreger gedeutet. Gleichzeitig wird auch der bei der perniciösen Anämie, wie auch Lues, Typhus, Tuberkulose, Basedow und chronischer Nephritis, vermehrte Zerfall der Erythrocyten mit der Lymphocytose in dem oben angedeutetem Sinne in Beziehung gebracht. Die Vermehrung der Lymphocyten bei Tuberkulose und Lepra habe die Aufgabe, die Lipoid- und Wachshülle der phagocytierten Bazillen zu lösen, sowie durch Abgabe des lipolytischen Fermentes in das umgebende Gewebe, die dort befindlichen Erreger aufzuspalten. Ähnliches gelte auch für die Lues, indem aus der Vermehrung der Lymphocyten auf ein Syphilisantigen mit Lipiodgehalt geschlossen wird. Ferner erwähnt Bergel eine Lymphocytose bei gewissen Fettsuchtformen, bei der Azotämie und diejenige bei der Entfettung durch Thyreiodin.

Ganz abgesehen davon, daß wir die Lymphocytose in mehr oder minder hohem Grade bei dem vielgestaltigen Bild des Status degenerativus (J. Bauer)[5]) oder des Status hypoplasticus im weitesten Sinne (Bartel)[6]) ganz allgemein finden, wo sie neben anderen zahlreichen Zeichen konstitutionell minderwertigen Organanlagen als funktionelle Hypoplasie des Granulocytensystems aufgefaßt werden muß, lassen sich genügend Krankheitsformen finden, bei denen trotz Lymphocytose keine Vermehrung des intermediären Fettabbaues besteht. Es sei nur



an das Myxödem und den Kretinismus erinnert. Daß Lymphocytose mit erhöhtem Lipasegehalt des Serums häufig koinzidiert, ist experimentell erwiesen, aber ebenso häufig werden wir bei einer Lymphocytose vergeblich nach einem erhöhten Lipasetiter fahnden. Ferner ist es nicht recht ersichtlich, wie bei der perniciösen Anämie die vorhandene Lymphocytose mit dem erhöhten Erythrocytenzerfall in Beziehung gebracht werden kann. Handelt es sich doch bei der bei diesem Krankheitsbild vorhandenen Leukopenie nicht um eine absolute, sondern nur um eine relative Lymphocytose. Eine Vermehrung des lipolytischen Fermentes wäre schon aus diesem Grunde ausgeschlossen. Auch bei dem angeborenen hämolytischen Ikterus, bei dem sich nach den neuesten Arbeiten von Eppinger[7]) die mächtigste Hämolyse aller mit Erythrocytenzerfall einhergehenden Krankheitsformen feststellen läßt, finden sich keine erhöhte Lymphocytenwerte. Diese wenigen Beispiele, die sich noch um ein leichtes vermehren ließen, dürften genügen, um zu zeigen, daß sich die weitausholenden Schlüsse Bergels in durchaus hypothetischen Bahnen bewegen, denen einstweilen noch realer Grund und Boden fehlt.

In letzter Zeit hat Caro[8]) erneut in einer größeren Arbeit die genetische Beziehung der Lymphocyten zur Serumlipase behandelt, nachdem er bereits in einer früheren Arbeit zu dieser Frage Stellung genommen hatte, worin er schon damals zu einer Ablehnung der Auffassung Bergels gelangte. Er untersuchte das Blutserum, den Liquor cerebrospinalis (nur 7 Fälle), Halsdrüsenbrei und Pleurapunktate und konnte in 241 Fällen, wobei obige Substrate bei den verschiedensten Krankheitsformen gewonnen wurden, nicht nur nicht eine Koinzidenz der Lymphocytose und der Vermehrung der Lipase feststellen, sondern sogar häufig ein reziprokes Verhalten. Sehr bedeutsam erscheinen mir seine Befunde bei zwei Fällen von lymphatischer Leukämie, wo trotz absoluter Vermehrung der Lymphocyten um das 39- bzw. 56fache ein Steigen des Lipasetiters kaum angedeutet ist, und wo in dem einen Fall trotz erheblicher Verminderung der Lymphocyten durch Röntgenbestrahlung die Serumlipase ansteigt. Es wäre allerdings wünschenswert, zu wissen, ob es sich in diesen beiden Fällen um ausgereifte oder jugendliche Lymphocyten gehandelt hat, da im allgemeinen der Fermentgehalt der letzteren ein geringerer ist. Besonderes Interesse gewinnen für uns die Befunde bei den sieben Spinalflüssigkeiten. Nur bei dem einen Fall mit fraglicher Diagnose (Gehirntumor?) ist die Lymphocytenzahl stark vermehrt und auch hier ließ sich ein Parallelismus zwischen Lymphocytenzahl und Lipase nicht feststellen. Allerdings ist die Zahl der untersuchten Fälle zu gering, um bindende Schlüsse aus den erhobenen Befunden ziehen zu können.

Der Vorwurf, den wir gegenüber der Technik von Bergel erhoben

Nummer	Name	Alter	Krankheit	Beginn	Verlauf	Punktion	Druck	Aussehen
1	Heinrich A.	4 Jahre	Mening. cerebrospinal. epidem.	20. I. 17	geheilt entl. 28. III. 17	21. III. 17	erhöht	klar
	„ „	4 „	dasselbe	20. I. 17	dasselbe	27. III. 17	„	„
2	Rosa R.	12 „	Mening. tubercul.	23. III. 17	gestorben 12. IV. 17	30. III. 17	—	leicht getrübt
	„ „	12 „	„ „	23. III. 17	dasselbe	7. IV. 17	—	klar
3	Walter B.	3 Monate	Mening. cerebrospinal. purulenta	7. IV. 17	gestorben 15. IV. 17	14. IV. 17	—	stark getrübt
4	Pietro A.	8 Jahre	Mening. tuberkul.	5. IV. 17	gestorben 22. IV. 17	16. IV. 17	—	klar
	„ „	8 „	„ „	5. IV. 17	dasselbe	18. IV. 17	—	„
5	Johanna F.	7 „	„ „	6. IV. 17	gest. 3. V. 17	28. IV. 17	erhöht	„
	„ „	7 „	„ „	6. IV. 17	dasselbe	30. IV. 17	„	„
6	Guerino G.	9 Monate	Spasmophilie	—	geheilt	11. V. 17	normal	„
7	Philomene F.	10 „	Mening. purulenta	11. V. 17	gestorben 19. V. 17	18. V. 17	erhöht	stark getrübt
8	Robert G.	12 Jahre	Mening. ?	20. V. 17	geheilt	25. VI. 17	—	klar
9	Ernst Sch.	2 Monate	Pachymening. hämorrhagica	17. X. 17	„	26. X. 17	erhöht	„
	„ „	2 „	dasselbe	17. X. 17	„	8. XI. 17	„	„
10	Jakob W.	8 „	Pneumokokken-Mening.	—	gestorben 24. II. 17	18. II. 17	„	stark getrübt
11	Emil B.	4 „	Mening. cerebrospinal. epidem.	—	gestorben 14. XII. 17	2. XII. 17	„	[illegible] getrübt
12	Gertr. Pf.	8 „	Mening. tuberkul.	5. XII. 17	gestorben 19. XII. 17	17. XII. 17	„	klar
13	Hans H.	10 „	Hydrocephalus chron. internus	—	gestorben 12. I. 18	11. I. 18	„	„
14	Emma G.	8 Jahre	Mening. tuberkul.	—	gest. 2. II. 18	30. I. 18	„	„
15	Alice Fl.	1 Jahr	„ „	20. IV. 18	gest. 10. V. 18	8. V. 18	„	l. getr.
16	Mathilde St.	2 Monate	Lues congenita	—	geheilt	27. V. 18	„	„
17	Regina K.	8 Jahre	Mening. tuberkul.	21. V. 18	ungeh. entl.	5. VI. 18	„	klar
18	Hulda Schl.	10 „	Lues tarda	—	entl. 9. X. 18	22. VI. 18	—	„
19	Albert Bl.	13 „	Mening. serosa	—	geheilt	3. VIII. 18	erhöht	„
20	Marie A.	25 „	„ „	—	„	3. VIII. 18	„	„
21	Web.	50 „	Tabo-Paralyse	—	—	3. VIII. 18	„	„
22	Lisa B.	13 Tage	Hydroceph. congen.	—	gestorben 21. III. 19	7. VIII. 18	„	„
	„ „	13 „	„ „	—	dasselbe	9. VIII. 18	„	„
23	Fritz B.	12 Jahre	Mening. tuberkul.	12. VII. 18	gestorben 22. VIII. 18	19. VIII. 18	„	leicht getrübt
24	Olga W.	3 „	Mening. cerebrospinal. epidem.	anfangs XII. 18	gestorben 30. III. 19	13. I. 19	normal	st. getr.
25	Lili H.	3 „	Mening. tuberkul.	Ende XII. 18	gest. 20. I. 19	13. I. 19	erhöht	klar
26	Enrico C.	7 Monate	Hydroceph. congen.	—	ungeh. entl.	9. IV. 19	„	„
27	Heinrich H.	3 Wochen	Erysipel	—	gestorben 21. IV. 19	9. IV. 19	normal	„
28	Anna B.	2 Tage	Meningocele	—	dasselbe	16. IV. 19	erhöht	„
29	Alice H.	6 Monate	Mening. tuberkul.	20. III. 19	gestorben 19. IV. 19	17. IV. 19	„	l. getr.
30	Walter D.	2 Jahre	„ „	Ende IV. 19	gest. 24. V. 19	22. V. 19	„	klar
31	Margr. M.	4 Wochen	Encephalocele	—	ungeh. entl.	11. VI. 19		Inhalt [illegible]
32	Karl G.	3 Jahre	Postgrippöse Encephalitis	—	„ „	11. VI. 19	erhöht	klar
33	Gerh. Sch.	16 „	Mening. tuberkul.	20. IV. 20	gest. 6. V. 20	5. V. 20	st. erh.	gelblich
34	Walter B.	4 „	„ „	Ende IV. 20	gestorben 26. V. 20	16. V. 20	erhöht	klar
	„ „	4 „	„ „	„ IV. 20	dasselbe	19. V. 20	„	„
	„ „	4 „	„ „	„ IV. 20	dasselbe	25. V. 20	„	„



Zellgehalt in 1 cmm d. Fuchs-Rosenthalschen Kammer	Polynucleäre Leukocyten in %	Lymphocyten in %	Nißlteilstriche	Phase I	Wassermann	Bakteriologischer Befund	Bestimmung der Tropfenzahl: Datum	nach Stunden: 0	12	18	24	total	(H˙) berechnet
23	20	80	0,5	—	—	jetzt k. Meningokokken mehr	21. III. 17	133	130	128	126	7	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
18	10	90	0,5	—	—	dasselbe	27. III. 17	131	127	125	123	8	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
382	—	fast 100	5	—	—	Tbc. bacil.	31. III. 17	133	125	120	114	19	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
69	15	85	5	—	—	„ „	7. IV. 17	139	121	117	113	26	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
1200	85	15	2	—	—	Influenzabacillen	14. IV. 17	135	126	124	120	15	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
250	—	fast 100	2	—	—	Tbc. bacil.	16. IV. 17	132	122	116	96	36	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
?	—	—	?	—	—	„ „	18. IV. 17	131	125	124	122	9	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
132	30	70	2,5	—	—	„ „	30. IV. 17	134	124	120	109	25	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
164	40	60	3	—	—	„ „	30. IV. 17	134	121	117	111	23	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
7	—	—	1	—	—	—	11. V. 17	132	121	107	93	39	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
1400	fast 100	—	1	—	—	Pneumokokken	18. V. 17	134	118	108	103	31	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
5	—	100	—	—	—	—	25. IV. 17	134	128	125	121	13	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
—	—	—	—	—	negativ	—	26. X. 17	135	129	129	129	6	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
—	—	—	—	—	„	—	3. XI. 17	130	125	124	124	6	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
1250	fast 100	—	—	—	—	Pneumokokken	19. XI. 17	127	94	92	92	35	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
1700	„ 100	—	5	—	—	Meningokokken	2. XII. 17	129	99	97	96	33	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
200	—	100	2	—	—	—	17. XII. 17	130	124	124	123	7	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
21	65	35	3	--	—	—	11. I. 18	127	125	125	125	2	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
85	—	100	13	—	—	Tbc. bacil.	31. I. 18	130	117	113	109	21	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
164	—	100	—	—	—	„ „	8. V. 18	134	124	121	117	17	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
35	—	100	2	—	positiv	—	27. V. 18	132	127	127	127	5	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
?	—	Lymph.	—	—	—	Tbc. bacil.	6. VI. 18	128	122	121	120	8	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
15	—	100	0,5	positiv	positiv	—	22. VI. 18	133	129	127	125	8	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
?	—	—	—	—	—	—	6. VIII. 18	131	126	124	123	8	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
?	—	—	—	—	—	—	6. VIII. 18	131	127	126	125	6	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
?	—	—	—	positiv	positiv	—	6. VIII. 18	132	127	127	126	6	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
3	—	—	3	negativ	negativ	—	7. VIII. 18	134	122	116	109	25	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
5	—	—	2,5	„	„	—	9. VIII. 18	136	123	117	110	26	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
155	—	fast 100	3	—	—	Tbc. bacil.	20. VIII. 18	136	114	108	96	40	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
2400	fast 100	—	5	—	—	Meningokokken	18. I. 19	132	128	126	125	7	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
320	—	fast 100	2,5	positiv	—	—	13. I. 19	132	128	127	127	5	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
4	—	—	0,5	negativ	—	—	9. IV. 19	130	130	129	126	4	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
—	—	—	0,5	—	—	—	9. IV. 19	130	127	127	123	7	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
4	—	—	1	—	—	—	16. IV. 19	130	125	125	123	7	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
23	—	100	2	—	—	—	17. IV. 19	131	125	124	123	8	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
77	—	100	2	—	—	—	23. V. 19	129	127	127	127	2	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
Encephalocele			—	—	—	—	11. VI. 19	131	116	112	112	19	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
1–2	—	—	1	negativ	—	—	11. VI. 19	132	127	126	123	9	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
310	—	100	7	—	—	Tbc. bacil.	5. V. 20	132	123	120	118	14	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
240	—	fast 100	0,3	leicht positiv	—	—	14. V. 20	134	125	123	121	13	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
250	8	92	2	„	—	—	19. V. 20	134	132	126	123	11	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$
280	5	95	2	„	—	—	25. V. 20	135	121	115	105	30	$1{,}0 \cdot 10^{-8}$

haben, ist auch gegenüber derjenigen von Caro und mir angewandten angebracht. Auch wir versäumten, die oben aufgestellte Forderung, das Lymphocytenmaterial aus ihrem Substrat zu isolieren, zu erfüllen. Trotzdem erscheinen uns die aus den erhobenen Befunden abgeleiteten Schlußfolgerungen und der ablehnende Standpunkt gegenüber den Anschauungen Bergels berechtigt. Denn wenn wir sehen, daß dem Fall 6 (s. Tabelle) mit einer Lymphocytenzahl von 7 und einem Tropfenumschlag von 39 der Fall 12 mit einer Lymphocytenzahl von 200 und einem Tropfenumsatz von nur 7 gegenübersteht, daß ferner bei einer epidemischen Cerebrospinalmeningitis (Fall 11) mit 1700 polynukleären Leukocyten sich die Oberflächenspannung um 33 Tropfen erhöht, und bei den beiden Fällen von lymphatischer Leukämie (Caro) trotz enormer Vermehrung der Lymphocyten eine erhöhte Fettspaltung nicht eintritt, so erscheint uns der Schluß berechtigt, daß zwischen den beiden Faktoren Lymphocyt und Lipase ein genetischer Zusammenhang nicht besteht. Sollte die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Beweisführung noch nicht voll anerkannt werden, so ließe sich das fragliche Problem endgültig lösen, wenn die Lymphocyten bei chronischer kleinzelliger (gereifte Formen) lymphatischer Leukämie in entsprechender Weise isoliert würden, was technisch durchaus im Bereich des Möglichen liegt, und aufgeschwemmt in physiologischer Kochsalzlösung auf ihr Fettspaltungsvermögen geprüft würden. Leider war es uns bisher aus Mangel an Material nicht möglich, die Frage von dieser Seite anzugehen.

Die Herkunft der Serumlipase und derjenigen anderer Substrate liegt demnach nach wie vor im Dunkeln. Wenn Caro am Schlusse seiner Arbeit ihre Provenienz von dem Pankreas ableitet, ihre quantitativen Schwankungen in den Körpersäften als Ausdruck eines dem Pankreas überlagerten Regulationsmechanismus ansieht, der in den endokrinen Drüsen zu suchen und das Serum nur als Träger, nicht aber als Produktionsstelle der Lipase, aufzufassen ist, so möchte ich dem entgegenhalten, daß wahrscheinlich die Entstehung eines Fermentes nicht unbedingt an die Funktion spezifischer Zellen gebunden ist. Wir müssen annehmen, daß die Fermente chemische Individuen von bestimmter Konstitution sind, deren chemische Definition früher oder später einmal gelingen wird. Es erscheint mir daher durchaus möglich, da das Serum ein an chemischen Verbindungen überreiches Gemisch ist, daß die Lipase je nach Bedarf aus bestimmten vorhandenen Verbindungen sythetisiert oder abgespalten wird und ihr Entstehen und Verschwinden den chemischen Gesetzen unterliegt.

Das Resultat der vorliegenden Arbeit läßt sich kurz folgendermaßen zusammenfassen:

1. Lymphocytose und lipolytisches Ferment zeigen in ihrem Auf-



treten im Liquor cerebrospinalis keine Koinzidenz. Die Bestimmung des Fettspaltungsvermögen läßt sich daher differentialdiagnostisch nicht verwerten.

2. Lymphocyt und Lipase stehen ganz allgemein in keinem genetischen Zusammenhang.

3. Ein gesetzmäßiges Verhalten der Liquorlipase bei verschiedenen Gehirn- und Rückenmarkskrankheiten läßt sich nicht feststellen. Akut verlaufende infektiöse Affektionen zeigen im ganzen höheres Fettspaltungsvermögen, aber auch tiefste Werte sind hier zu verzeichnen.

4. Die Herkunft der Lipase in den verschiedenen Körperflüssigkeiten bedarf noch weiterer Klärung.

Literatur.

[1]) Münch. med. Wochenschr. Nr. 2, 1909; Nr. 32, 1910; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, S. 47; Zeitschr. f. Tuberkulose **22**, 343, 1914; Berl. klin. Wochenschr. Nr. 36, 1919. — [2]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**, 179. — [3]) Jahrb. f. Kinderheilk. 85 d. 3. Folge **35**, 377, 1917. — [4]) Biochem. Zeitschr. **31**, 345, 1911. — [5]) Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, Berlin 1917. — [6]) Status thymicolymphaticus und Status hypoplasticus, Deutike 1912 — [7]) Enzyklopädie d. klin. Med. Hepato-Lienale Erkrankungen, Springer, 1920, — [8]) Zeitschr. f. klin. Med. **78**, H. 3 u. 4 ; Zeitschr. f. klin. Med. **89**, 49, 1920.



(Aus der medizinischen Klinik zu Würzburg [Juliusspital].)

Über Morbus maculosus Werlhofii.

Von

Dr. Alfons Foerster,

Assistent der Klinik.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Mitteilungen veröffentlicht, die das Interesse für die Genese und den klinischen Verlauf des zuerst von Werlhof beschriebenen Krankheitsbildes, des Morbus maculosus oder der Purpura hämorrhagica, wieder mehr in den Vordergrund treten ließen.

Während man früher die verschiedenen Formen der Purpura mit der Hämophilie und dem Skorbut zur Gruppe der hämorrhagischen Diathesen zusammenfaßte, weiß man heute, daß die letztere Erkrankung auf Ernährungsstörungen zurückführt und als solche aus der Gruppe ausscheidet, und von der Hämophilie weiß man, daß sie als exquisit erblich und nur männliche Individuen befallend auch ein Krankheitsbild für sich bildet. Des näheren wird ihr Unterschied speziell zum Morbus maculosus noch weiter unten auseinandergesetzt werden.

Bei den Purpuraerkrankungen waren die älteren Autoren und vor allem Litten der Ansicht, daß ihre verschiedenen Formen nur als Steigerung eines und desselben Krankheitsbildes aufzufassen seien. Das hat sich aber nicht bestätigt. Wir können zum mindesten neben der Purpura rheumatica zwei Gruppen unterscheiden, von denen die erste im Gefolge einer Sepsis auftritt und bei der das verschieden stark imponierende Purpurabild sicherlich von der Schwere des Grundleidens abhängig ist. In diese Gruppe glauben Jochmann und Nägeli dann auch noch einen großen Teil der scheinbar primär auftretenden Purpuraformen einrechnen zu müssen, bei denen nach ihrer Ansicht die septische Allgemeininfektion klinisch nicht als solche erkannt wird. Sie stützen sich auf zahlreiche Mitteilungen solcher Fälle, bei denen der Nachweis von Bakterien im strömenden Blute gelang. Im Jahre 1916 noch teilte M. Levy 4 Fälle von klinisch echter, verschiedentlich rezidivierender Purpura mit, bei denen er jedesmal den Staphylococcus albus aus dem Blute züchten konnte. M. Levy glaubt aus diesen Beobachtungen eine Stütze für die Ansicht obiger Autoren herauslesen zu können, geht aber



in ihrer Verallgemeinerung, daß die Purpuraerkrankungen nur ein Symptom einer septischen Allgemeinerkrankung seien, zu weit. Denn während die septisch bedingten Purpuraformen im Blut, abgesehen von einer neutrophilen Leukocytose und einem Verschwinden der eosinophilen Zellen, keine bemerkenswerten Änderungen zeigen, ist die zweite Gruppe, in die man die als Morbus maculosus bekannten Purpuraformen einrechnet, durch ganz bestimmte Blutveränderungen, wie noch ausgeführt wird, charakterisiert.

Auch klinisch unterscheidet sich diese Krankheit von den obengenannten Purpuraformen in manchen Punkten. Sind bei ihr doch neben den allen Purpuraerscheinungen gemeinschaftliche Hautblutungen, schwerste Schleimhautblutungen und Blutungen der inneren Organe, wie Darm und Niere, nicht so selten. Der in einem großen Teil derselben sich entwickelnde Milztumor kommt allerdings auch bei septisch bedingten Formen vor und ist so nicht eindeutig zu verwerten. Fieber fehlt dagegen so gut wie immer. Die Krankheit rezidiviert, wenn sie einmal ein Individuum befallen hat, immer wieder, und zwar sind bei dem geringeren Teil die Intervalle sehr groß, bei der Mehrzahl der Fälle aber zieht sich die Krankheit im großen und ganzen in kontinuierlichen Anfällen über lange Zeit hin. Soweit die Erscheinungen, die zum Teil schon Werlhof veranlaßten, diese Purpuraform als eigenes Krankheitsbild anzusehen.

Im Jahre 1887 fand dann Denys, daß im Blute von ihm beobachteter Fälle von Morbus maculosus auf der Höhe der Erkrankung das einige Jahre vorher von Hayem und Bizzozero genauer beschriebene dritte Formelelement des Blutes, die Blutplättchen oder Thrombocyten, fehlten. Er glaubte hierin einen charakteristischen Unterschied zu den übrigen Purpuraformen gefunden zu haben. Hayem und seine Schüler Bensaute und Rivet konnten an einer Reihe weiterer Fälle, die von Denys gemachte Beobachtung bestätigen, fanden aber außerdem noch, daß das normale Gerinnungszeit in vitro zeigende Blut dieser Kranken im Blutkuchen kein Serum auspreßte. Schon damals wiesen sie auf den in der verschiedenen Blutgerinnung liegenden charakteristischen Unterschied zur Hämophilie hin. Während bei der Hämophilie aus dem Mangel an fermentativen Erfordernissen bei normalen Plättchenverhältnissen die unstillbaren Blutungen zustande kommen, ist die Gerinnungszeit bei Morbus maculosus bei fehlenden Plättchen normal. Die langdauernden Blutungen bei letzterer Erkrankung führten schon die obigen Autoren auf das Fehlen der Plättchen zurück, und zwar glaubten sie, daß der Plättchenmangel eine exakte Thrombusbildung verhindere — eine Auffassung, die durch die grundlegenden Arbeiten von Eberth und Schimmelbusch und neuerdings von Aschoff bestätigt wird.



Wenn aber immer wieder, so auch in jüngster Zeit von Klinger, Fälle von spontan auftretender Hämophilie verbunden mit Plättchenmangel publiziert werden und auf Grund dieser Fälle eine Verwandtschaft zwischen Hämophilie und Morbus maculosus konstruiert wird, so muß man auch heute noch ebenso wie damals gerade aus dem Gerinnungsunterschiede mit der größten Wahrscheinlichkeit eine solche ablehnen und alle diese Fälle von sog. spontaner Hämophilie in das Kapitel des Morbus maculosus einreihen.

Dafür, daß tatsächlich der Morbus maculosus neben den oben geschilderten klinischen Erscheinungen diese grundlegenden Blutbefunde zeigt, liegt eine Reihe gleichlautender Untersuchungsergebisse vor allem aus den letzten Jahren vor. So teilt Duke 13 Fälle, 7 schwere und 6 leichte mit, bei denen es spontan zu Haut- und Schleimhautblutungen kam, bei denen ferner das Blut gleichzeitig ein fast völliges Fehlen oder eine beträchtliche Verminderung der Plättchen erkennen ließ und bei denen der Blutkuchen bei normaler Gerinnungszeit kein Serum auspreßte. Auch Le Sourd und Pagniez konnten ähnliche Beobachtungen mitteilen. In Deutschland hat zuerst Frank auf die vorher kaum beachteten Beobachtungen der französischen Autoren hingewiesen und hat auf Grund eigener Untersuchungen ihre Lehre bestätigt und erweitert. Ihm folgten E. Benecke, Kaznelson und andere Untersucher. Dann veröffentlichen noch Türk, Gaisböck und Fonio — letzterer weist hierbei auch auf den Unterschied zur Hämophilie hin — in diese Gruppe hineingehörende Fälle, bei denen ihnen die Spärlichkeit der Blutplättchen auffiel. Immerhin sind die Beobachtungen noch nicht so zahlreich, daß nicht neue Bestätigungen erwünscht wären. Deshalb werden hier 5 Fälle aus der Würzburger Klinik mitgeteilt. Die an ihnen erhobenen Beobachtungen erlauben noch, zu einigen Detailfragen der Pathologie dieser Krankheit Stellung zu nehmen.

1. Fall: N. Sch., 48 Jahre alt, verheiratet, 5 gesunde Kinder, kein Abort. Die Pat. hatte vor 30 Jahren zum ersten Male einen leichten, mehrere Tage dauernden Purpuraanfall mit Haut- und Schleimhautblutungen, der sich dann noch 2—3 Jahre lang jedes Frühjahr in derselben leichten Form wiederholte. Abgesehen von stärkeren Menstrualblutungen im Frühjahr sonst keine Erscheinungen mehr.

Erst Weihnachten 1916 eine leichte Magenblutung. Pat. lag mehrere Tage zu Bett.

Seit den letzten 8 Wochen 1917 im Stuhlgang zeitweise etwas frisches Blut. Seit 3 Tagen plötzlich Blutflecken an den Beinen, starke Zahnfleischblutungen und blutiger Urin. Da die Erscheinungen immer stärker wurden, wird Pat. am 5. VI. 1917 in unsere Klinik verbracht.

Bei der Aufnahme zeigte Pat. am Kinn und am Hals, sowie an Brust, Rücken und Armen mäßig zahlreiche, stecknadelkopf- bis erbsengroße Hautsugillationen; an beiden Beinen, hauptsächlich um die Gelenke herum, zahlreiche miliare Hautblutungen und vereinzelte pfenniggroße Blutungen.

Zahnfleisch etwas geschwellt und aufgelockert, an manchen Stellen bläulich verfärbt, blutet stark; am Gaumen miliare Schleimhautblutungen. Starker foetor



ex ore. Der Allgemeinzustand ist gut, an inneren Organen ist nichts Krankhaftes nachzuweisen, Milz nicht vergrößert.

Urin blutig, bei Kochprobe und Essigsäurezusatz reichlich Eiweiß (Kuppe). Blutprobe mit Kalilauge positiv. Mikroskopisch massenhaft Erythrocyten.

Blut: Hämoglobin 80%, Erythrocyten 5 000 000, Leukocyten 11 600. Das Blutbild zeigt (Ausstrich unter 15 proz. $MgSO_4$), ein fast völliges Fehlen der Thrombocyten, im ganzen Präparat konnten nur 8 einwandfrei gefunden werden.

Gerinnungsversuch: Beginn der Gerinnung in vitro nach 10 Minuten, und vollständige Gerinnung nach 27 Minuten. Der Thrombus hat nach 12 Stunden noch kein Serum ausgepreßt, auch nach 24 Stunden noch nicht.

Plasmaversuch: Nach Wooldridge - Nolf 5 ccm Blut + 5 ccm 10 proz. NaCl zentrifugiert. Vom Zentrifugat 5 ccm mit 20 ccm destilliertem Wasser verdünnt. Je 5 ccm des verdünnten NaCl-Plasmas mit 1 Tropfen rohen Eigelbs versetzt: Bei allen so angesetzten Proben ist das Plasma nach 20 Minuten geronnen.

7. VI. Bei subjektivem Wohlbefinden hat sich das Krankheitsbild nur wenig geändert, die Hautblutungen sind zahlreicher geworden. Die starken Zahnfleischblutungen dauern trotz konstanter Adrenalintamponade in unveränderter Stärke fort. Das Blutbild hat sich nicht geändert, Hämoglobin ist auf 60% gesunken. Urin stark blutig.

8. VI. Pat. fühlt sich heute sehr matt, hat aber keine Schmerzen. An den Handtellern haben sich mehrere bis erbsengroße Blasen gebildet, sonst sind die Haut- und Schleimhautblutungen unverändert. Auf Stich dauert die Blutung aus dem Kanal während einer halben Stunde unverändert fort, steht nach Auflage von einigen Wattefasern nach 4 Minuten. Blut: Hämoglobin 60%, Erythrocyten 3 520 000, Leukocyten 9200, Blutbild ohne Besonderheiten, Thrombocyten fehlen.

4 ccm Koagulen 10 proz. intravenös.

Urin bietet den gleichen Befund.

9. VI. Subjektiv und objektiv Status idem.

Tamponade des Zahnfleisches mit Koagulen-getränkter Watte. 10 ccm 10 proz. Koagulenz intravenös.

Blut: Hämoglobin 55%, Erythrocyten 2 200 000, Leukocyten 9700, Blutbild Status idem.

Gerinnungsversuch: Beginn der Gerinnung nach 7 Minuten, Blut nach 24 Minuten geronnen, Thrombus nach 20 Stunden noch kein Serum ausgepreßt. Beim Plasmaversuch ist das NaCl-Plasma nach 20 Minuten geronnen.

1^h 30′ mittags Kollapsanfall. Auf Campher subcutan und intravenöser Kochsalzinfusion (100 ccm physiologischer NaCl + 20 ccm 10 proz. Koagulen) erholt sich Pat. nach $^3/_4$ Stunden.

10. VI. Großes Mattigkeitsgefühl, sonst Wohlbefinden. Die Blutungen werden geringer, der Urin ist heute fast frei von Blut. Der Augenhintergrund zeigt beiderseits verschiedene punktförmige Blutungen und ist im ganzen ziemlich blaß.

Blut: Hämoglobin 35%, Erythrocyten 2 800 000, Leukocyten 11 100. Blutbild unverändert. Die Tamponade des Zahnfleisches wird fortgesetzt.

11. VI. Subjektiv Status idem, die Zahnfleischblutungen haben fast ganz aufgehört, das Zahnfleisch ist noch dick verquollen und bläulich verfärbt. Die Hautblutungen sind nicht zahlreicher geworden. Durch Quetschung der Haut lassen sich aber noch neue blutige Stellen erzeugen. Urin enthält nur noch Spuren von Blut.

Blut: Hämoglobin 35%, Erythrocyten 2 232 000, Leukocyten 10 100. Blutbild in jedem Gesichtsfeld wenigstens ein einwandfreier Thrombocyt, sonst unverändert.



Das Blut gerinnt auch heute wieder in vitro prompt, der Thrombus quetscht aber noch kein Serum aus.

12. VI. Pat. hat gestern abend, nachdem sie die letzten 3 Tage erhöhte Abendtemperatur bis zu 37,7° gehabt hatte, 39,4° Fieber, ohne sonstige Erscheinungen, heute morgen Temperatur 36,8°. Abgesehen von großer Mattigkeit fühlt Pat. sich wohl. Die Blutung steht seit heute vollständig. Urin frei von Blut.

Blut: Hämoglobin 30%, Erythrocyten 1 824 000, Leukocyten 11 200.

Blutbild: Thrombocytenzahl so gering wie am Tage vorher, geringgradige Poikilocytose, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen. Der Thrombus quetscht noch kein Serum aus.

13. VI. Über dem Herzen heute ein lautes systolisches Geräusch, sonst Status idem.

Blut: Hämoglobin 35%, Erythrocyten 1 717 000, Leukocyten 9900, Thrombocyten 6840, Blutbild Status idem. Der Thrombus quetscht noch kein Serum aus.

14. VI. Wohlbefinden trotz Fieber von 39° gestern abend, das Zahnfleisch reinigt sich, die Hautblutungen beginnen blasser zu werden. Status idem.

Blut: Hämoglobin 35%, Erythrocyten 1 820 000, Leukocyten 11 400, Thrombocyten 364 000. Blutbild deutliche Poikilocytose, vereinzelte polychromatophile Erythrocyten, mehrere Normoblasten.

Bei normaler Gerinnungszeit quetscht der Thrombus heute zum erstenmal nach einer Stunde Serum aus.

15. VI. Große Mattigkeit, ferner Appetitlosigkeit, im übrigen Status idem; die Temperatur, die die beiden letzten Tage hoch war, wieder normal.

Blut: Hämoglobin 35%, Erythrocyten 1 780 000, Leukocyten 9500, Thrombocyten 311 000. Der Thrombus quetscht heute prompt Serum aus. Die Blutung aus dem Stichkanal steht nach $1^1/_2$ Minuten.

20. VI. Abgesehen von der großen Mattigkeit fühlte Pat. sich während der letzten Tage wohl. Der Appetit hat sich wieder gebessert.

Die Hautblutungen sind, abgesehen von geringen Resten an beiden Unterschenkeln, fast vollständig verschwunden; am Gaumen noch deutliche ältere Blutungen. Das Zahnfleisch reinigt sich immer mehr, nur noch an kleinen Stellen borkig und aufgelockert.

Blut: Hämoglobin während der letzten Tage immer um 35%, Erythrocyten um 2 000 000, Leukocyten zwischen 6000 und 7000. Thrombocyten allmählich sinkend auf 200 000. Blutbild geringe Poikiolcytose, verschiedene polychromatophile und kernhaltige rote Blutkörperchen.

Der Thrombus quetscht prompt sein Serum aus. Durch heftiges Quetschen sind keine Blutungen mehr zu erzielen.

22. VI. Gestern abend 39°. Pat. klagt heute über Hustenreiz. Kein Auswurf.

Links hinten unten über der Lunge geringe Dämpfung, verschärftes Atmen und Knistern, besonders nach Husten.

Die Milz ist heute perkutorisch vergrößert, der untere Pol ist in der Mamillarlinie unter dem Rippenbogen deutlich fühlbar.

Blutplatten: Gestern abend gegossen, nach 24 Stunden steril. Leukocyten 4800, sonst Blut Status idem.

24. VI. Pat. ist zeitweise leicht benommen, Temperatur bleibt hoch.

Die alten Hautblutungen sind bis auf blaßrosa Flecken an der Bauchhaut und pigmentiert aussehende Stellen an den Knien und Unterschenkeln ganz verschwunden.

Hinten über der ganzen linken Lunge und auch rechts unten deutliche Schallverkürzung, beiderseits vorn und hinten klein- und mittelblasiges feuchtes Rasseln, verschärftes Atmen. Ferner Brummen und Pfeifen.



Auswurf wenig, schleimig-eitrig.

Dauernd hohe Abendtemperatur.

Blutplatten nach 24 Stunden steril.

27. VI. Pat. fühlt sich heute etwas wohler, über den Lungen hat sich der Befund nicht geändert, Abendtemperaturen bleiben hoch.

Blutkulturen ärob und anärob gezüchtet, bleiben steril.

Blut: Hämoglobin 35%, Erythrocyten 1 700 000, Leukocyten 2700, Thrombocyten 195 000. Blutbild Poikilocytose, vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen. Thrombus quetscht Serum aus.

30. VI. Pat. ist seit gestern abend benommen, objektiv im wesentlichen Status idem, nur links hinten über der Lunge deutliches Pleurareiben. Die Milz ist nicht mehr sicher zu fühlen. Die Temperatur ist seit gestern etwas niedriger. Konstant um 38°.

3. VII. Dauernde Benommenheit, Temperatur seit gestern um 40°.

Blutkulturen ärob und anärob gezüchtet, bleiben steril. Leukocyten 2800, sonst Blut unverändert.

5. VII. Benommenheit besteht weiter, abgesehen davon, daß das Pleurareiben links stärker geworden ist. Über den Lungen Status idem.

Milz nicht mehr fühlbar.

Noch mehrere Blutkulturen bleiben steril.

Temperatur konstant zwischen 40° und 41°, Puls heute schlecht, über 140 in der Minute.

9^h 45′ abends Exitus.

Sektionsbefund (Obduzent Geh. Hofrat Prof. Dr. M. B. Schmidt). Ältere und frischere Hautblutungen. Hämorrhagische Infiltrationen beider Nierenbecken. Subdurale Blutungen. Ekchymosen am Perikard. Blutungen in und unter dem Peritoneum. Mäßige Anämie. Bronchopneumonische und hypostatische Pneumonie im linken Unterlappen, Ödem der übrigen Lunge, frische Pleuritis des linken Oberlappens.

Im aufgesägten Sternum ist die Knochensubstanz etwas reichlich, das Mark dunkelrot. Im Femur ist der Markzylinder rot, oben intensiver, nach unten etwas hellere Punkte. Die Milz ist etwas vergrößert, die Kapsel nicht gespannt. Die Pulpa dunkelrot, keineswegs überquellend, nicht einmal abstreichbar.

Mikroskopische Untersuchungen: Blut frisch: Rote, durchweg gut in Form und Farbe. Eine ganze Zahl Blutplättchenhaufen vorhanden. Ganz auffallend spärliche Leukocyten. Femurmark: Abstrich (Methylalkoholhärtung, Giemsa- bzw. Hamatoxylin-Eosin): Viel Myelocyten und Myeloblasten, auffallend viel Megakaryocyten mit stark gekörntem Protoplasma, reichliche kernhaltige Rote, keine Blutplättchen.

Schnitte: Vorwiegend Zellmark, ziemlich wenig Fettzellen; gewöhnliche Zellzusammensetzung Myelocyten und ihre Vorstufen überwiegend, reichliche Megakaryocyten, keine Blutplättchen.

2. Fall: Ledige 50jährige Wäscherin aus gesunder Familie, die als Kind häufig unter Nasenbluten gelitten hat. Nach dem ersten Partus mit 31 Jahren $^3/_4$ Jahr infolge Puerperalfiebers bettlägerig. 4 Jahre nach dem Partus traten die Menses viel zu häufig und in großer Stärke auf. Pat. wurde verschiedentlich wegen zu großer Blutung in der Frauenklinik tamponiert. Seit Eintritt der Menopause keine Blutungen mehr. Pat. gibt an, daß ungefähr vor 20 Jahren zum erstenmal Blutflecken an Armen und Beinen bei ihr aufgetreten sind, späterhin hat sie es nicht mehr bemerkt bis vor 3 Jahren. Seit dieser Zeit hat sie dauernd große und kleine blutige Flecken, hauptsächlich an den Armen und Beinen, dazu häufiges mitunter mehrere Tage anhaltendes Nasenbluten. Zahnfleischblutungen oder Blut im Urin hat Pat. nie bemerkt. Nur einmal ist



beim Stuhl frisches Blut gewesen. Seit einigen Jahren ist Pat. sehr aufgeregt und zittert viel an Händen. Sonst fühlt Pat. sich wohl.

Bei der Aufnahme am ganzen Körper stecknadelkopf- bis erbsengroße Hautblutungen, die durch Druck unbeeinflußbar sind. An beiden Nates handtellergroße, blauschwarze Sugillationen. An den Unterschenkeln von der Mitte nach abwärts braunpigmentierte Hautflecken. Auch am harten Gaumen vereinzelte kleine Blutungen. Am Nasenseptum verschiedene Erosionen. Sonst sind nirgendswo Blutungen nachweisbar.

Die inneren Organe bieten einen vollkommen normalen Befund. Milz nicht vergrößert. Urin gellhelb, ohne Besonderheiten. Stuhl ohne Besonderheiten.

Blutbefund: Hämoglobin 75%, Erythrocyten 5 450 000, Leukocyten 7200, Thrombocyten bei mehreren Zählungen um 6000. Das Blutbild sonst ohne Besonderheiten.

Gerinnungsversuch: Beginn der Gerinnung nach 2 Minuten, nach 17 Minuten Gerinnung vollendet; der Thrombus hat nach 24 Stunden noch kein Serum ausgepreßt.

Beim Plasmaversuch ist das mit 1 Tropfen Eigelb versetzte NaCl-Plasma nach 17 Minuten geronnen.

Während der 4tägigen Beobachtung traten nach kleinen Traumen (Schlag mit dem Perkussionshammer oder Kneifen der Haut) nach ungefähr 5 Minuten regelmäßig Hautblutungen auf.

Beim Stich in die Fingerbeere nach einer halben Stunde noch kein Aufhören der Blutung. Bei Auflegen von Wattefasern auf den Stichkanal steht die Blutung nach mehreren Minuten.

Bei Anlegen der Stauungsbinde am Arm sind nach einer halben Stunde keine Blutungen zu beobachten.

Die Pat. wird nach 4tägiger Beobachtung entlassen.

3. Fall: R. W., Munitionsarbeiterin, 23 Jahre. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Pat. war als Kind immer gesund. Im 9. Lebensjahr brach Pat. während mehrerer Monate mehrere Male Blut, fühlte sich aber vollkommen wohl dabei. Von dieser Zeit ab neigte sie zu Haut- und Zahnfleischblutungen; die letzteren traten spontan auch nach geringen Traumen auf. Das Allgemeinbefinden blieb immer ungestört. Im 13. Lebensjahr die erste Menstruation, die 4 Wochen anhielt. Seit dieser Zeit allmonatlich Menses mit profusen, bis zu 14 Tagen dauernden Blutungen. Der Zustand blieb dauernd derselbe. In den letzten 2 Jahren trat aber eine wesentliche Besserung ein. Im Mai vorigen Jahres kam es im Anschluß an die Menses zu einer 10 Wochen dauernden Blutung. Die Pat. war damals 16 Tage in der Frauenklinik und wurde bestrahlt. Vor 4 Wochen wieder eine ungefähr 14 Tage anhaltende postmenstruelle Blutung. Nach 8tägigem Intervall erneute Blutung aus den Genitalien, dazu Blutflecken an der Haut, Zahnfleischblutungen. Pat. fühlt sich im ganzen wohl, klagt nur über starken Durst und Schwächegefühl.

Befund: Mittelgroß, in gutem Ernährungszustand, blasse Gesichtsfarbe, sichtbare Schleimhäute blutleer. Zunge feucht, etwas belegt. Das Zahnfleisch ist aufgelockert und livid verfärbt, blutende Stellen sind nicht nachweisbar. Rachenorgane ohne Besonderheiten. Am ganzen Körper zahlreiche blauverfärbte Stellen, vereinzelte frische und alte blutgefüllte Blasen, letztere besonders auf der Brust und an den Fußsohlen.

Brust gut gewölbt, dehnt sich gleichmäßig aus, die Lungen sind ohne krankhafte Veränderungen.

Herz nicht verbreitert, über dem ganzen Herzen ein lautes blasendes, systolisches Geräusch, keine Verstärkung des Pulmonaltones.

Puls 115, mittelkräftig, regelmäßig. Blutdruck 110/45 mm Hg. Abdomen



nicht aufgetrieben, überall Trommelschall. Leber ohne Besonderheiten. Die Milzdämpfung reicht in der linken M.-L. bis zum Rippenbogen. Der untere Pol ist deutlich fühlbar, beim Eingehen auf die Milz empfindet die Pat. Schmerzen.

Reflexe prompt, nicht gesteigert.

Es besteht eine mäßige Blutung aus den Genitalien. Der Katheterurin ist frei von Eiweiß, Zucker und Blut. Mikroskopisch ohne Besonderheiten. Stuhl ohne Besonderheiten.

Blut: Hämoglobin 25%, Erythrocyten 1 800 000, Leukocyten 6500, Blutplättchen fehlen.

Blutbild: Ausgesprochene Poikilocytose, keine Jugendformen, die weißen Blutkörperchen sind ohne Besonderheiten. Die unter Magnesiumsulfatzusatz gemachten Ausstriche lassen die Thrombocyten vollkommen vermissen.

Gerinnungsversuch: Das in einer paraffinierten Schale aufgefangene Blut beginnt nach 4 1/2 Minuten Faden zu ziehen und ist nach 7 Minuten geronnen; nach 24 Stunden hat das Gerinnsel noch kein Serum ausgepreßt.

Plasmaversuch: Salzplasma gerinnt prompt unter Zusatz von Eidotter.

Blutungszeit: Stark verlängert, aus dem Stichkanal blutet es nach einer halben Stunde noch, nach Auflegen von Wattefasern steht die Blutung innerhalb 1 Minute.

Durch geringe Traumen, wie Kneifen oder Schlagen auf die Haut, lassen sich prompt frische Sugillationen erzeugen. Nach Anlegen der Stauungsbinde am Arm sind nach 1/2 Stunde zahlreiche frische Petechien nachweisbar.

12. VIII. 1918 (4 Tage nach der Aufnahme): Die Blutungen aus den Genitalien haben fast aufgehört, frische Blutflecken sind aus der Haut nicht dazugekommen, die Thrombocytenzahl beträgt heute 8300.

21. VIII. 1918. Die Blutung aus den Genitalien steht, Thrombocytenzahl 65000

27. VIII. 1918. Heute mehrfaches Erbrechen, Schmerzen im Epigastrium. Abdomen ohne Besonderheiten. Leichter Temperaturanstieg.

31. VIII. 1918. Pat. fühlt sich heute wieder wohl, die Petechien auf der Haut sind vollkommen abgeblaßt, neue sind nicht mehr dazugekommen. Milz nicht mehr fühlbar.

Thrombocytenzahl 180 000. Der Thrombus preßt Serum aus, Blutung aus Stichkanal steht nach ungefähr 5 Minuten spontan.

16. IX. 1918. Bis heute zunehmende Besserung des Allgemeinbefindens. An der Innenseite beider Oberschenkel wieder mehrere stecknadelkopfgroße frische Blutungen, Hämoglobin 55%, Thrombocyten 121 600.

26. IX. 1918. Heute morgen 1/2 Stunde Nasenbluten, die Blutflecken an den Beinen, die in den letzten Tagen bis zu einmarkstückgroß geworden sind, blassen allmählich wieder ab, frische Blutungen lassen sich nicht erzeugen, Thrombocyten 239 000.

13. X. 1918. Während die letzten Menses sistierten, seit der letzten Nacht starke Menses, ferner zahlreiche bis zu dreimarkstückgroße frische Blutungen an der Streckseite der Extremitäten, ferner an Brust und Abdomen. Thrombocyten 65 800. Gerinnungsversuch prompt. Serum wird erst nach 10 Stunden ausgepreßt.

21. X. 1918. Menses haben aufgehört. Hautblutungen noch täglich frische. Thrombocyten in den letzten Tagen um 50 000. Stichkanalblutung kann erst durch Auflegen von Wattefasern zum Stehen gebracht werden.

8. XI. 1918. Der Zustand bleibt in den letzten 14 Tagen im wesentlichen der gleiche, die Thrombocytenzahlen schwanken zwischen 50 000 und 90 000. Milz palpatorisch und perkutorisch nicht sicher vergrößert, Milzgegend selbst deutlich druckschmerzhaft. Pat. wird auf eigenen Wunsch aus der Klinik entlassen. Wäh-



rend mehrmaliger Nachuntersuchungen in den nächsten 5 Monaten im wesentlichen das gleiche Bild.

4. Fall: E. Sch., Schutzmannskind, $4^1/_2$ Jahre. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Pat. war früher immer gesund, hat vor 3 Wochen Grippe gehabt. Vor 2 Tagen fiel der Junge von der Küchenbank herunter und schlug mit dem Kinn auf eine Kante auf. Es wurde eine Rißwunde gesetzt, die ununterbrochen blutet. Von der chirurgischen Poliklinik wegen Hämophilieverdachts der Klinik überwiesen. Die Mutter gibt ferner an, daß sie seit 4 Wochen nach Stößen oder Schlägen an den betreffenden Stellen blutige Flecken habe auftreten sehen, daß solche an den Beinen aber auch von selbst entstanden seien. Dabei habe sich das Kind vollkommen wohl gefühlt.

Befund: Kräftiger Junge in gutem Ernährungszustand. An der Unterlippe befindet sich an der rechten Innenseite eine kleine Wunde, die mit schwammigen, leicht abwischbaren Gerinnseln bedeckt ist, unter denen es langsam aber stetig weiter blutet. Die Umgebung ist blaurot verfärbt bis tief in die Unterkinngegend hinein, die ganze Partie geschwellt. Die rechte Wange zeigt blutunterlaufene Stellen und auch der rechte äußere Lidwinkel 3 linsengroße Ekchymosen. An beiden Knien mehrere markstückgroße, blutunterlaufene Stellen. Die inneren Organe sind ohne krankhafte Veränderungen. Die Milz ist fraglich vergrößert. Stuhl und Urin ohne Besonderheiten.

Blutbefund: Hämoglobin 75%, Erythrocyten 3 330 000, Leukocyten 15 800.

Im Blutbild sind die roten und weißen Blutkörperchen ohne Besonderheiten, die Thrombocyten auffallend gering und sehr groß. Im Magnesiumsulfatpräparat ausgezählt 7200.

Gerinnungsversuch: Nach $7^1/_2$ Minuten fadenziehend, ist die Gerinnung nach 15 Minuten vollendet. Nach 24 Stunden etwas Serum ausgepreßt. Plasmagerinnung unter NaCl- und Eidotterzusatz prompt. Blutung aus Stichkanal nach 1 Stunde noch nicht gestillt, kommt nach Auflegen von Wattefasern nach ungefähr 2 Minuten zum Stehen.

Durch Kneifen und Beklopfen mit dem Perkussionshammer lassen sich frische Hautblutungen erzeugen.

3. XI. 1918. Die Blutflecken sind allmählich zurückgegangen, die Blutung an der Lippe ist nach 2 Tagen zum Stehen gekommen, das Allgemeinbefinden war dauernd ungestört, die Thrombocytenwerte sind auf 130 000 gestiegen. Durch schwaches Kneifen keine neuen Blutungen.

7. XI. 1918. Nur noch geringe Reste der Hautblutungen, Befinden dauernd gut, Thrombocyten 227 000, der Thrombus quetscht sein Serum aus.

5. Fall: A. G., Lehrerstochter, 24 Jahre. Familienanamnese: Vater mit 50 Jahren an Herzleiden gestorben, sonst Familienanamnese ohne Besonderheiten.

Erste Regel mit 14 Jahren, immer regelmäßig, alle 4 Wochen ohne Besonderheiten. Seit 1917 treten die Menses stärker auf und dauern bis zu 12 Tagen. Im 16. Lebensjahre hatte Pat. 4 Wochen lang Blutflecken an den Beinen, lag damals 4 Wochen zu Bett, fühlte sich dabei aber wohl, die Flecken verschwanden von selbst wieder. Im Mai 1918 fühlte Pat. sich müde, hatte Schmerzen im linken Fuß und in der linken Wade, gleichzeitig traten dort Blutflecken auf. 14 Tage später traten auch Blutflecken am rechten Bein auf, dazu häufiges heftiges Nasenbluten. Die Menses waren sehr stark, von fast 14tägiger Dauer. Mitte Juli traten auch noch Zahnfleischblutungen auf, ferner Blutflecken am ganzen Stamm und an den Armen.

Befund: Mittelgroße, gut genährte Person, von blasser Gesichtsfarbe. Schleimhäute mäßig durchblutet. Zunge feucht, nicht belegt. Zahnfleisch aufgelockert, bläulich verfärbt, trägt an mehreren Stellen schwammige Blutgerinnsel. Am



Stamm und Extremitäten zahlreiche linsen- bis pfennigstückgroße, frische und ältere Hautblutungen. In den Handtellern mehrere erbsengroße Blutblasen.

Brust: gut gewölbt, dehnt sich gleichmäßig aus.

Lunge ohne Besonderheiten.

Herz nicht verbreitert, leises systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen, keine Verstärkung des zweiten Pulmonaltones, Tätigkeit regelmäßig. Puls 96, mittelkräftig, regelmäßig.

Abdomen weich, nicht aufgetrieben, überall Trommelschall.

Leber ohne Besonderheiten. Die Milzdämpfung überragt in M.-L. den Rippenbogen um 2 Querfinger breit. Der untere Pol ist deutlich fühlbar.

Reflexe prompt, nicht gesteigert.

Urin und Stuhl ohne Besonderheiten.

Blut: Hämoglobin 35%, Erythrocyten 2 360 000, Leukocyten 9100, Thrombocyten 3750 (auffallend groß).

Gerinnungsversuch: Blut nach $4^1/_2$ Minuten fadenziehend, nach 11 Minuten geronnen, Thrombus hat nach 24 Stunden noch kein Serum ausgepreßt.

Plasmagerinnung prompt.

Blutungszeit: Aus Stichkanal blutet es unaufhörlich, durch Auflegen von Wattefasern steht die Blutung in kurzer Zeit. Durch Anlegen der Stauungsbinde und durch Kneifen lassen sich reichliche neue Blutungen erzeugen.

Während der nächsten Wochen, bis ungefähr Mitte September, bleibt der Zustand im wesentlichen derselbe; die Blutflecken blassen dann allmählich ab, eine Milzvergrößerung ist nicht sicher mehr nachweisbar, die Thrombocytenwerte steigen auf 210 000 an, der Thrombus preßt jetzt sein Serum aus.

Seit Mitte September hat allmählich das Augenlicht nachgelassen, sonst hat Pat. aber sich vollkommen wohl gefühlt, erst Ende November 1918 tritt wieder Müdigkeitsgefühl auf, ferner vereinzelte kleine Blutflecken an den Extremitäten. Pat. befindet sich in der Universitätsaugenklinik zu Würzburg. Eine dort am 21. XI. 1918 vorgenommene Untersuchung hat folgendes Ergebnis: An der Brust und an den Beinen mäßig zahlreiche, ältere und frische Hautblutungen. Milz nicht vergrößert. Blutbefund: 65% Hämoglobin, Erythrocyten 2 980 000, Leukocyten 8700, Thrombocyten 35 000. Stichkanalblutungszeit verlängert, steht durch Auflegen von Wattefasern. Blutgerinnung prompt, Thrombus hat nach 24 Stunden mäßig viel Serum ausgepreßt. Pat. wird nach einigen Tagen entlassen, der Befund ist im wesentlichen der gleiche gewesen. Am Augenhintergrund reichliche frische und ältere Blutungen.

Wir sehen also bei unseren 5 Fällen, daß es sich klinisch um das Krankheitsbild handelt, das Werlhof schon als Morbus maculosus beschrieben hat. Daß wir es hier nicht mit „sporadischen Fällen von Hämophilie“ zu tun haben, zeigt die prompte Gerinnungsfähigkeit des Blutes in vitro sowohl während der Anfälle wie auch in den anfallsfreien Zeiten. Drei unserer Patienten haben eine deutliche Milzvergrößerung, die sich beim ersten Fall auch autoptisch bestätigt, im vierten Fall ist die Vergrößerung zweifelhaft und im zweiten nicht nachweisbar. Fieber ist während der Anfälle nicht vorhanden. Das Blut bietet während der Anfälle alle die Eigentümlichkeiten, welche die früheren Autoren gefunden haben. Auf der Höhe des Anfalls fehlen die Blutplättchen ganz oder fast ganz, Stichkanalblutungen sind trotz der oben erwähnten prompten Gerinnungsfähigkeit des Blutes spontan



unstillbar und nur durch Auflagerung feinster Watteteilchen endlich zum Stehen zu bringen, der Thrombus quetscht auch noch nach 24 Stunden kein Serum aus. Nach Abklingen der Haut- und Schleimhautblutungen aber kommt es zu einem plötzlichen Hochschnellen der Plättchenzahlen im Blute auf normale und übernormale Werte. Daneben ist dann auch ein baldiges Stehen von Stichkanalblutungen und eine prompte Retraktilität des Thrombus zu verzeichnen. Außerhalb der Anfälle sind künstliche Purpuraflecken weder mit Hilfe der Stauungsbinde noch durch Quetschungen von Hautpartien zu erzeugen. Interessant ist der mikroskopische Befund des Blutes und des Knochenmarks des ersten kurz nach Abklingen des Anfalls an einer Pneumonie zugrunde gegangenen Falles. Im Leichenblut sind reichlich Plättchen vorhanden, im Knochenmarksabstrich und auch im Schnittpräparat ist die große Zahl von Plättchenmutterzellen — Megakaryozyten — bei sonst normalem Bilde auffällig. Die beiden ersten Fälle zeigen dann noch in ihrem Verlauf anfallsfreie Zeiten von 27 und 17 Jahren, von den drei übrigen sind Fall 3 und 5 mehr durch kontinuierliche Purpurerscheinungen gekennzeichnet und der vierte Fall zeigte bislang nur einen Anfall.

Alle unsere Patienten haben während der Anfälle einen ausgesprochenen Blutplättchenmangel zugleich mit den übrigen mit ihm Hand in Hand gehenden Folgeerscheinungen (unstillbare Blutungen, Irretraktilität des Thrombus bei sonst prompter Gerinnung) als gemeinsames Symptom. Unsere Fälle gleichen also im Blutbefund mit seinem merkwürdigen Mangel an Plättchen ganz denen der anderen Autoren. Dieser Plättchenmangel, auf den, wie erwähnt, schon die französischen Forscher immer wieder hingewiesen haben, ist besonders nachdrücklich von Frank in den Mittelpunkt des Krankheitsbildes gerückt und von ihm als die Ursache aller klinischen Erscheinungen angesehen worden.

Daß tatsächlich durch Zerstörung der Blutplättchen im Kreislauf purpuraähnliche Erscheinungen auftreten können, konnte man im Tierexperiment nachweisen. So gelang es Bizzozero durch Wiederinjektion defibrinierten Blutes die Blutplättchen bei gleichzeitigem Auftreten blutiger Durchfälle erheblich zu vermindern. Auch Morawitz und Rehn konnten ähnliche Beobachtungen machen. Ledingham und ebenfalls Lee und Robertson riefen durch Injektion eines Antiblutplättchenserums echte Haut- und Schleimhautblutungen bei gleichzeitiger Plättchenverminderung hervor. Auch Duke konnte bei Kaninchen durch Benzol eine Purpura hämorrhagica mit allen den für den Morbus maculosus charakteristischen Blutsymptomen erzeugen. Daß beim Morbus maculosus die Purpuraerscheinungen eng mit dem Steigen oder Fallen der Plättchenwerte verknüpft sind, illustrieren, wie schon oben gesagt, zahlreiche Beispiele aus der Literatur. Bei

unseren 5 Fällen konnten wir die gleiche Beobachtung machen. Daß ferner die Blutungszeit aus Stichwunden oder besser gesagt die Verschlußbildung bei solchen von dem Vorhandensein der Blutplättchen abhängig ist, nehmen neben den Franzosen vor allem Frank, Kaznelson und auch die anderen modernen Autoren an. Sie stützen sich hierbei besonders darauf, daß nach den Untersuchungen Wrights die Verschlußpfröpfe und zwar gerade ihr Kopfteil aus Blutplättchen besteht, eine Auffassung, die durch die histologischen Untersuchungen von Hayem, Eberth und Schimmelbusch und vor allem von Aschoff bestätigt wird. Dieser Parallelismus tritt auch in allen unseren Fällen deutlich hervor. Insbesondere zeigt unser erster Fall, daß die vorher unstillbaren Blutungen nach dem Auftreten der Plättchen in kürzester Zeit standen. Man darf also beim Morbus maculosus annehmen, daß die unstillbaren Stichkanalblutungen während der Anfälle auf die Unmöglichkeit, Verschlußpfröpfe zu bilden, zurückgeht.

Frank konnte dann noch im Anschluß an Denys zeigen, daß die Einwirkung der Plättchen bei der Gerinnung auf rein mechanische Verhältnisse zurückgeht. Es gelang ihm, durch Auflegen von Wattefasern oder durch Aufstreuen von feinstem Glasstaub diese Blutungen auch während der Anfälle unter Bildung von Verschlußpfröpfen regelmäßig zu stillen. Alle unsere Fälle geben auch hier eine volle Bestätigung. Denn nicht nur kleine, sondern auch größere Verletzungen hörten bei unseren Patienten bei obiger Behandlung bald unter Bildung eines dauerhaften Verschlusses zu bluten auf.

Unentschieden ist noch, ob auch die spontanen Haut- und Schleimhautblutungen lediglich auf diese Gerinnungsstörungen zurückzuführen sind, oder ob hier noch ein zweiter Faktor, eine abnorme Brüchigkeit der Gefäße, im Spiele ist; im ersteren Fall würde man anzunehmen haben, daß geringfügige Läsionen, wie sie alltäglich vorkommen, aber infolge raschen Gefäßverschlusses unbemerkt bleiben, bei der bestehenden Gerinnungshemmung zu solchen größeren Blutungen Anlaß geben.

Endlich sprechen für den wechselseitigen Zusammenhang von Blutplättchenzahlen und Purpuraerkrankungen eine Reihe von Beobachtungen bei Infektionskrankheiten. Duke sah bei Phtise und Kaznelson bei Typhus und Tbc peritonei et intestini Plättchenverminderung und gleichzeitig hämorrhagische Diathese auftreten.

Den Schluß, den frühere Untersucher schon gemacht haben, daß beim Morbus maculosus Blutplättchenmangel und Purpuraerscheinungen in Zusammenhang stehen, bestätigen auch unsere eigenen Beobachtungen. Gleichfalls sahen wir auch bei allen Fällen die Begleiterscheinungen des Plättchenmangels wie Irretraktilität des Thrombus, unstillbare Blutungen und Verschwinden dieser Erscheinungen mit Wiederauftreten der Plättchen.



Für das eigentümliche Verhalten der Blutplättchen beim Morbus maculosus gibt es nun zwei Erklärungen. Die eine geht dahin, daß die nach der Wrightschen Auffassung von den Knochenmarksriesenzellen — den Megakaryozyten — abstammenden Plättchen in vermindernder Zahl gebildet werden, die andere glaubt, daß im Organismus ein vermehrter Plättchenzerfall vor sich geht. Die erste Ansicht wird von Frank und Glanzmann, die zweite von Kazenlson und Benneke vertreten.

Eine dritte Möglichkeit, auf die wir aber nicht näher eingehen wollen, wäre noch die, daß analog dem Verhalten der Leukocyten nach Injektion von Kolloiden und beim anaphylaktischem Schock (vgl. die Untersuchungen von Goldscheider und Jakob) die Blutplättchen nur in irgendwelchen inneren Organen zurückgehalten würden und so der Plättchenmangel im peripheren Gefäßsystem und seine Folgeerscheinungen zustande käme.

Hätten wir es nun beim Morbus macolusus mit einer verminderten Plättchenbildung zu tun, dann müsste eine Schädigung der Knochenmarksfunktion, sei es des ganzen Knochenmarks oder nur der Megakaryozyten, vorausgehen. Für eine solche Affektion des Knochenmarks hat man aber keinen sicheren Anhaltspunkt. Denn wäre das ganze Mark in Mitleidenschaft gezogen, dann würden sich sicherlich im Blutbild gewisse Anzeichen hierfür finden. Unsere Fälle zeigen aber alle, abgesehen von dem Verhalten der Plättchen, eine vollkommen normale morphologische Zusammensetzung des Blutes. Gegen eine isolierte Schädigung der Knochenmarksriesenzellen spricht, wenn auch nicht absolut beweisend, der Sektionsbefund unseres ersten Falles, dann die von allen anderen Untersuchungen und auch von uns immer wieder beobachteten Plättchenkrisen. Sehen wir doch, daß jedes Mal nach Abklingen der klinischen Erscheinungen die Plättchenwerte plötzlich auf normale Zahlen in die Höhe schießen, um dann in der anfallsfreien Zeit im wesentlichen gleich zu bleiben. Wenn wir also hier Aufbauschädigungen im Sinne Franks hätten — zum Vergleich kann man ja die Fälle von perniziöser Anämie mit Milzexstirpation heranziehen. bei denen es auch andeutungsweise zu solchen Krisen, hier aber aller Knochenmarksabkömmlinge kommt —, dann wäre bei einer länger dauernden Schädigung der Mutterzellen, wie wir sie doch beim Morbus maculosus annehmen müßten, eine solche vollkommene Erholung innerhalb weniger Stunden, wie unsere Beobachtungen sie zeigen, nicht verständlich. Brauchen doch nach den Dukeschen Untersuchungen geschädigte Megakaryozyten beim Tier wenigstens 5 Tage zur Erholung und geschädigtes Knochenmark nach Buntings Ergebnissen noch länger. Die also nach Abflauen der klinischen Erscheinungen plötzlich auftretenden normalen Plättchenzahlen lassen eher die zweite Auffassung von der normalen Entwicklung und dem gesteigerten Zerfall

zurzeit der Anfälle wahrscheinlich erscheinen. Eine sichere Beantwortung dieser Frage geben ja schließlich nur Sektionsbefunde von Werlhoffällen. Die Ausbeute in der Literatur ist aber in dieser Hinsicht mehr als gering. Nur in einem von Trembur publizierten Falle findet sich eine Notiz, nach welcher die Form und Menge der Knochenmarkszellen ein der Norm entsprechendes Verhalten zeigten. Auch der Sektionsbefund unserer ersten an einer Pneumonie zu Grunde gegangenen Patientin ist nicht als beweisend zu verwerten. Bei ihr war der Anfall bereits zehn Tage vorbei. Selbst wenn das Mark oder nur die Megakaryozyten geschädigt gewesen wären, hätte nach den obigen Ausführungen bereits eine Erholung stattfinden können. Allerdings betont das Sektionsprotokoll, daß in dem sonst vollkommen intakten Mark sowohl in dem Abstrich — als auch in den Schnittpräparaten die große Zahl der Megakaryozyten auffiel. Im Verein mit dem schnellen Ansteigen der Blutplättchenwerte bei Abklingen der Anfälle (beim ersten Fall steigen die Zahlen innerhalb 24 Stunden von 6840 auf 364 000 in cmm an), darf man wohl auf Grund der experimentellen Ergebnisse über Regeneration des Marks und seiner Bestandteile eine Funktionstüchtigkeit der Knochenmarksriesenzellen auch während der Anfälle annehmen. Im ganzen kann man wohl sagen, daß unsere Beobachtungen gegen die Franksche Ansicht zu sprechen scheint.

Kaznelson und E. Beneke suchten nun den vermehrten Plättchenzerfall im Organismus zu bekämpfen. Sie ließen bei mehreren Fällen von Morbus maculosus eine Milzexstirpation vornehmen und gingen hierbei von der Überlegung aus, daß schwere Blutkrankheiten — perniziöse Anämie —, wie schon oben erwähnt, durch Entfernung der Milz eine Besserung des Gesamtblutbildes, also auch eine Hebung in dem Blutplättchenwerte zeigten, eine Tatsache, die wir ebenso wie schon vorher Eppinger, Klemperer und Hirschfeld in den letzten Jahren in unserer Klinik bestätigt fanden.

Ein Fall von schwerer aplastischer Anämie, bei dem vor der Milzentfernung 36 000 Blutplättchen gezählt wurden, hatte kurz nach der Operation 300 000 Plättchen im Kubikmillimeter. Heute, $2^1/_2$ Jahre nach der Operation, schwankt ihre Zahl bei dauernd gutem Gesamt- und Blutstatus zwischen 190 000 und 200 000.

Die beiden Autoren sahen nun, daß bei den so behandelten Fällen von Morbus maculosus schon bald nach der Operation mit einem Schwinden der klinischen Erscheinungen Blutplättchenkrisen auftraten. Die entfernten Organe zeigten bei allen Fällen, abgesehen von einer Vergrößerung in den Abstrichpräparaten, eine reichliche Ansammlung von Knochenmarksriesenzellen und außerdem noch massenhaft wohlerhaltene und schon in Zerfall begriffene Blutplättchen. Sie fanden also diese Elemente zu einer Zeit in der Milz, als im Kreislauf ihr völliges Fehlen oder



doch ihre wesentliche Verminderung imponierte. Aus diesem Befund schlossen sie dann, daß beim Morbus maculosus die Milz eine führende Rolle spielt und zwar in dem Sinne, daß sie zu gewissen Zeiten durch bislang noch unbekannte Momente die an und für sich in reichlicher Zahl entstehenden Blutplättchen, bevor sie ihre Aufgabe erledigt haben, zerstört und so die klinischen Erscheinungen veranlaßt. Unsere Beobachtungen erlauben uns über die Rolle, die die Milz nach den obigen Ausführungen zu spielen scheint, kein abschließendes Urteil. Eine Milzvergrößerung bei 3 Fällen und die allen Patienten gemeinsamen Plättchenkrisen lassen sich doch im obigen Sinne mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit verwerten.

Die Heilungserfolge bei den durch Milzexstirpation behandelten Patienten zeigten aber schon bald, daß die Milz allein nicht der schädigende Faktor sein kann. Wenn auch alle Patienten, wie bereits erwähnt, nach der Operation eine auffallende klinische und hämatologische Besserung zeigten, so war dieser Zustand doch nur bei einem Teil der Patienten von längerer Dauer, bei anderen trat schon bald wieder der alte Zustand, wenn auch in geringerer Stärke, in Erscheinung. Die beiden Autoren und vor allem Kaznelson schlossen aus diesem Ergebnisse, daß neben der Milz noch andere Faktoren im Organismus an den patologischen Funktionen teilhaben müßten. Sie stützen sich hierbei auf Mitteilungen Aschoffs und Landaus, die zeigten, daß die Milz nur ein Teil eines Gesamtsystems, des reticuloendothelialen Apparates ist, in dem neben diesem Organ noch die Reticuloendothelien gewisser Lymphdrüsen, besonders der Hämolymphdrüsen, ferner des Knochenmarks und dann noch die Kupfferschen Sternzellen der Leber eine Rolle spielen. Nach den experimentellen Ergebnissen M. B. Schmidts, Pearces und Austins ferner Kreuters, die bei Mäusen, Hunden und Affen nach Entfernung der Milz die obengenannten Elemente und vor allem die Kupfferschen Sternzellen vikariierend einspringen sahen, nahmen Kaznelson und Beneke an, daß beim Menschen dieselben Vorgänge stattfinden können und daß so auch der verschiedene Heilungseffekt zu erklären sei. Eine Milzexstirpation läßt also wohl nach dem bisher Ausgeführten eine Aussicht auf Besserung aber nie mit Sicherheit einer vollständigen Heilung des Morbus maculosus erhoffen.

Aber auch ohne operative Milzentfernung sahen die anderen Beobachter und auch wir Zustände auftreten, die als Heilung oder wenigstens als Besserung imponieren. Man sieht, daß der Morbus maculosus bei einem großen Teil der Patienten in der Art verläuft, daß neben gehäuften Anfällen immer kurze Ruhepausen zwischengeschaltet sind, daß bei dem kleineren Teil der Befallenen aber Jahre und Jahrzehnte lang Anfälle ausbleiben können. Wie dieser eigentümliche Vorgang

zu erklären ist, entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis. Hayem und seine Schüler und neuerdings wieder Frank haben aber diese Tatsache klinisch zu verwerten gesucht und eine Zweiteilung beim Morbus maculosus in dem Sinne vorgenommen, daß sie eine kontinuierliche und eine intermittierende Form unterscheiden. Unsere Patienten lassen sich auch in diese Gruppenteile einreihen. Der ersten gehören die beiden ersten Fälle an mit Krankheitsintervallen von 27 Jahren — übrigens das längste bisher beobachtete — und von 17 Jahren der zweiten, dann der dritte und vierte Fall, bei denen seit längerer Zeit eine dauernde Neigung zu Anfällen zu konstatieren ist. Der letzte Fall ist wegen der bisher zu kurzen Beobachtungszeit noch nicht in diesem Sinne verwertbar. Da aber Übergänge, wie unser zweiter Fall es zeigt (nach 17jähriger Pause jetzt seit 3 Jahren Daueranfälle), vorkommen, hat diese Gruppenteilung nicht viel klinische Bedeutung. Wichtig ist dagegen die Betonung der intermttierenden Form, weil sie, wie es scheint, die meisten Fälle sogenannter Heilung umfaßt. Die Heilung ist aber — gerade unsere beiden ersten Fälle sind hierfür gute Beispiele — selbst nach jahrzehntelangen Pausen immer noch zweifelhaft. Der Morbus maculosus scheint die Individuen, bei denen er sich einmal gezeigt hat, durch das ganze Leben hindurch zu begleiten. Man darf ihn also mit einer gewissen Berechtigung wohl ebenso wie die Hämophilie, den Diabetes mellitus und die chronische Fettsucht in das Kapitel der Konstitutionsanomalien einreihen.

Die Therapie beim Morbus maculosus ist demnach auch nur eine symptomatische. Auf den fraglichen Wert der Milzentfernung wurde bereits hingewiesen. Die Indikation zu ihr ist mit Vorsicht zu stellen. Sie soll erst dann in Frage kommen, wenn lebensbedrohliche Erscheinungen einen energischeren Eingriff zu erfordern scheinen. Im übrigen kann man aber auch bei den schweren Zuständen ruhig abwarten, da man immer mit dem plötzlichen Auftreten einer Plättchenkrise und ihren Folgeerscheinungen rechnen darf. Will man aber trotzdem aktiv therapeutisch vorgehen, so scheint uns noch die meiste Berechtigung neben der rein mechanischen Applikation von Wattefasern und feinstem Glasstaub auf grobblutende Stellen die subkutane oder intravenöse Verabreichung des Fonioschen Blutplättchenpräparates „Koagulen“ zu haben.

Zusammenfassung.

1. Die 5 mitgeteilten Fälle bestätigen den Parallelismus von Blutplättchenmangel und Auftreten der Blutungen bei Morbus maculosus.

2. Die wiederholt beobachteten auffallend raschen Plättchenkrisen sowie ein Obduktionsbefund machen es wahrscheinlich, daß der Plättchenmangel nicht auf verminderte Bildung, sondern auf vermehrte Zerstörung zurückzuführen ist.



3. Die Trennung in eine kontinuierliche und eine intermittierende Form läßt sich für die Mehrzahl der Fälle durchführen, doch kommen Übergänge vor.

4. Trotz jahrzehntelanger scheinbarer Heilung können scheinbar spontan neue schwere Rückfälle auftreten. Eine Bereitschaft zu Anfällen scheint also bei den einmal betroffenen Individuen während des ganzen weiteren Lebens vorhanden zu sein.

5. Ein Übergang zwischen Morbus maculosus und Hämophilie ist wegen der für beide Erkrankungen differenten Gerinnungsverhältnisse trotz der mannigfachen Ähnlichkeit nicht wahrscheinlich.

6. Therapeutisch ist der Morbus maculosus nicht wesentlich zu beeinflussen. Der Wert der Milzexstirpation ist in jedem Falle fraglich. Wie die Beobachtung zeigt, bietet eine im ganzen exspektative und nur rein symptomatische Therapie dieselben Aussichten.

Literatur.

[1]) Litten, Die deutsche Klinik **3**. 1903. — [2]) Denys, Zieglers Zentralblatt 1893, S. 174. — [3]) Jochmann, zit. M. Levy, Zeitschr. f. klin. Med. **83**. — [4]) Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1908. — [5]) Levy, M., Zeitschr. f. klin. Med. **83**. — [6]) Hayem, Leçons sur les maladies du sang. Paris 1889, Masson & Cie. — [7]) Bensaude und Rivet, Archives générales de médicine 1905. — [8]) Eberth und Schimmelbusch, Die Thrombose 1888. — [9]) Aschoff, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Karlsruhe 1904. — [10]) Klinger, Zeitschr. f. klin. Med. **85**. — [11]) Duke, William, Arch. of internal. med. **10**. 1912. — [12]) Le Sourd und Pagniez, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **28**. 1912. — [13]) Frank, E., Berl. klin. Wochenschr. 1915. — [14]) Beneke, E., Therap. d. Gegenw. 1917. — [15]) Kaznelson, Wien. klin. Wochenschr. 1916. — [16]) Kaznelson, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. — [17]) Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Med. **87**. — [18]) Türk, Vorles. über klinische Hämatologie **2**, H. 2, S. 910ff. — [19]) Fonio, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27** u. **28**. — [20]) Gaisböck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**. — [21]) Bizzozero, Virchows Archiv **90**. — [22]) Morawitz und Behn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **85**. 1908. — [23]) Ledingham, J., C., G., Lancet **186**, 1914. — [24]) Lee und Robertson, ref. Fol. hämat. Zentralbl. **18**. 1917. — [25]) Wright, J., H., Zit. bei E. Frank. — [26]) Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **83**, III. Folge, **33**. — [27]) Bunting, Journ. of exp. med. 1909. — [28]) Bunting, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1911. — [29]) Goldscheider und Jakob, Zeitschr. f. klin. Med. **25**. — [30]) Trembur, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1900. — [31]) Eppinger, Berl. klin. Wochenschr. 1913. — [32]) Klemperer und Hirschfeld, Therap. d. Gegenw. 1913. — [33]) Landau und MacLee, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **58**. 1914. — [34]) Schmidt, M., B., Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1914. — [35]) Pearce und Austin, Journ. of exp. med. 1912. — [36]) Kreuter, Arch. f. klin. Chirur. 1915.



Nachwirkung geringfügiger Einflüsse auf den Stoffwechsel in den nächsten Tagen.

Von
Dr. W. Arnoldi.

Wenn wir neben der Schätzung der Zusammensetzung und des Energiegehaltes der zugeführten Nahrung noch tägliche Einzelbestimmungen, z. B. des Blutzuckergehaltes und der Gasanalyse im Zuntz-Geppertschen Apparat morgens nüchtern durchführen, wollen wir nicht durch möglichst genaue Untersuchungen auf eine exakte Aufstellung der Energiebilanz hinaus, sondern untersuchen, in welcher Richtung eine Änderung der Kost, die Zufuhr bestimmter Nahrungsmittel, die Einwirkung gewisser Medikamente oder anderer therapeutischer Maßnahmen, die Einstellung des Stoffwechsels beeinflussen. Da es sich hierbei im wesentlichen um eine erhöhte oder verminderte Wirksamkeit der Fermente, Hormone, der Sekrete der endokrinen Drüsen handelt, so ist es letzten Endes ein Versuch, die Tätigkeit der Stoffwechselregulatoren und in den vorliegenden Untersuchungen speziell die Einstellung des Kohlenhydratumsatzes kennen zu lernen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß Einwirkungen verschiedenster Art, namentlich auch solcher der Kost ein oder mehrere Tage eine Nachwirkung auf den Stoffwechsel zeigen, jedoch fehlen hier systematische Untersuchungen, nach welchem Typus diese Nachwirkungen verlaufen. Dabei handelt es sich nicht um protrahierte, d. h. langsam verlaufende, direkte Wirkungen entsprechend der Resorption, sondern um indirekte. Der Blutzuckergehalt ist von mehreren Faktoren abhängig. Aus den Gaswechselwerten ersehen wir vor allem, ob relativ mehr Kohlenhydrat oder Fett verbrennt.

Mit der Änderung der Einstellung des Stoffwechsels gleichzeitig müssen wir häufig auch eine Änderung der zum Umsatz disponiblen Stoffreserven annehmen. Z. B. sehen wir einige Zeit nach Suprarenininjektionen oft die Zeichen einer Erschöpfung der disponiblen Kh, insofern der RQ morgens nüchtern plötzlich sehr niedrige Werte annimmt. Ich werde in einer folgenden Arbeit in Gemeinschaft mit E. Leschke zeigen, daß unter solch geänderten Bedingungen auch die Wirkung der Präparate aus den endokrinen Drüsen auf den Gas-

wechsel, sowie die des Suprarenins eine völlig andere als gewöhnlich sein kann, je nach den Bedingungen, unter denen sie gegeben werden. In der Zeit der Nachwirkung ist die Reaktionsweise des Organismus demnach verändert.

Bei den Nachwirkungen sind zu unterscheiden: solche in den ersten Stunden, solche in den nächsten Tagen, und endlich solche nach längerer Zeit, falls die Einwirkung z. B. die Änderung der Kost längere Zeit durchgeführt wurde. Hier soll in der Hauptsache nur von der zweiten Kategorie, also den Nachwirkungen in den nächsten Tagen die Rede sein.

In den folgenden Ausführungen wird vor allem über Nachwirkungen berichtet, die nach subcutanen Suprarenininjektionen und per os zugeführtem Traubenzucker (50 bzw. 100 g) in den nächsten Tagen auf den Zuckergehalt des Blutes ersichtlich waren. Am gleichen Tage, in den nächsten Stunden nach Einverleibung von Suprarenin oder Traubenzucker finden bekanntlich Änderungen des Blutzuckerspiegels von wechselnder Stärke statt. Meist handelt es sich um eine mehr oder weniger ausgeprägte Hyperglykämie, vgl. Liefmann-Stern, Boudoui, Frank (dieser fand bei zwei Versuchen nach der Einnahme von Glucose ein Sinken des Blutzuckers um 0,03%), Wasker, Tachau, Leire. I. Bang[1]) resümiert das Ergebnis der Untersuchungen beim Menschen bzw. des Traubenzuckers mit den Worten: „Beim Menschen kann also eine Zufuhr von 100 g Glucose eine unbedeutende Hyperglykämie verursachen, doch tritt dies nicht konstant auf.“ B. untersuchte die Ausschläge bei Kaninchen im normalen Fütterungszustand, sowie nach Hunger und fand bei Hungertieren nach Glucose eine starke Hyperglykämie. Diese blieb aus, wenn er dem Tier nach kurzer Zeit ein zweites Mal Glucose reichte. Er folgert daraus, daß beim Hungertier die Bereitschaft Glykogen zu bilden, mangelt und erst durch den Reiz der ersten Zufuhr wieder gewonnen werde. Mono-, Di- und Polysaccharide bzw. Stärke hatten den gleichen Effekt. Der alimentären Hyperglykämie folgt häufig eine Hypoglykämie (Leire, Bang).

Die Veranlassung zu meinen Untersuchungen gaben Erfahrungen über die Einwirkung verschiedener Mengen von Kohlenhydraten in der Nahrung auf den respiratorischen Gaswechsel bei Zuckerkranken[2]). Dem Wechsel der Kh-Zufuhr entsprachen Änderungen der Calorienbildung an den folgenden Tagen. Diese Vorgänge betreffen den Kh-Stoffwechsel. Beim Nichtdiabetischen trifft man diese Änderung der Wärmebildung gewöhnlich nicht, dennoch war es möglich, daß auch hier der Kh-Stoffwechsel, in irgendeiner Weise nachweisbar, von der vorausgegangenen Kh-Zufuhr oder Zuckermobilisierung beeinflußt werde.

[1]) J. Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913, dort Literatur.
[2]) Arnoldi-Kratter, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **22**, 1921.



In der Frühe nüchtern, 12, 14, meist sogar noch mehr Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme wurde die Blutzuckerbestimmung vorgenommen. Fräulein M. Cahen hat mich dabei dankenswerter Weise wirksam unterstützt. Zur weiteren Aufklärung der Vorgänge dienten Gasanalysen im Zuntz-Geppertschen Apparat, die stets vor der Blutentnahme stattfanden.

Der prozentuale Zuckergehalt des Blutes ist bei Mensch und Tieren von mehreren Faktoren abhängig: von der Nahrungszufuhr, dem Glykogenbestand und den Einflüssen, die den Zucker mobilisieren, ferner auch von der Schnelligkeit und Intensität der Zuckerverbrennung. Es ist daher nicht verwunderlich, daß man bei fortlaufenden Analysen des Tier- (z. B. Oppler-Rona), wie auch des Menschenblutes (Liefmann-Stern, I. Bang, v. Moraczewski) tägliche Schwankungen fand, die namentlich v. M. auf die Verschiedenheit der Nahrungszufuhr zurückführte. Allerdings sind mir keine Untersuchungen bekannt, bei denen die Blutzuckerveränderungen auf bestimmte einmalige Einwirkungen bezogen, und die scheinbare Umkehr der Verhältnisse bei hohem gegenüber einem niedrigen Zuckerspiegel nachgewiesen werden. Der Zuckergehalt schwankt physiologisch um etwa 100%, nämlich zwischen 0,06 und 0,12%. Diesen Schwankungen müssen biologische Vorgänge zugrunde liegen. Neben den genannten äußeren Faktoren sind noch innere Faktoren des Organismus maßgeblich, u. a. die seelische Aufregung, wofür ich ein Beispiel anführen werde. Weiter regulieren vor allem endokrine Drüsen den Zuckerspiegel: Pankreas, Hypophyse, Nebenniere usf. Das Nebennierensekret mobilisiert nach den Untersuchungen von L. Pollak nicht nur den Zucker aus dem Glykogen, sondern hilft auch unter bestimmten Bedingungen Glykogen aus Zucker aufzubauen. Wir werden hier sehen, daß es auch die Zuckerverbrennung, namentlich in der Nachwirkung anregt.

Ich beginne mit dem Bericht über einige Fälle, bei denen der Blutzucker auf einen normalen Wert, und zwar unter 0,1% eingestellt ist.

Fall 1: 32jährige Frau, 151 cm groß, 46 kg schwer. Hatte infolge eines Magengeschwüres stark abgenommen. Unter guter Pflege erhebliche Gewichtszunahme. Untersuchung nach weitgehender Besserung der Beschwerden.

Ergebnis: Die Nachwirkung von 100 g Molkenmalz auf den Blutzucker dauert drei Tage, die von 100 g Traubenzucker wird nicht bis zum Ende verfolgt. Nach dem Traubenzucker sinkt die O_2-Aufnahme stark ab, etwas weniger die CO_2-Ausscheidung, der RQ steigt am nächsten Tag stark an, die Wärmebildung ist vermindert. Dieser Befund wurde bei niedrigem Zuckerspiegel nach Kohlenhydratzufuhr, sowohl in den nächsten Stunden wie auch als Nachwirkung in den nächsten Tagen mehrfach beobachtet. Er deutet auf eine gute Kh-Verbrennung hin. Andrerseits gelangen hier reichliche Zuckermengen in das periphere Blut.

Datum	Nahrungszufuhr	Red. Atemvol.	CO_2 pro Min.	O_2 pro Min.	CO_2 pro kg u. Min.	O_2 pro kg u. Min.	RQ	Cal pro kg u. Min.	kg	Blutzucker in %	Einwirkung
19. VII.	10 g N	—	—	—	—	—	—	—	—	0,068	100 g Molkenmalz
20. VII.		—	—	—	—	—	—	—	—	0,075	
21. VII.		—	—	—	—	—	—	—	—	—	
22. VII.	300–350 g	5,29	206	230	4,47	5,01	0,887	25	46,3	0,064	
23. VII.	Kohle-	5,07	217	226	4,72	4,91	0,959	25	46,2	—	
24. VII.	hydrate	4,65	201	225	4,37	4,89	0,893	24	—	0,064	100 g Traubenzucker
25. VII.	95 g Fett	4,57	188	190	4,09	4,13	0,992	21	47,4	—	
26. VII.		4,93	195	208	4,23	4,53	0,934	22	46,6	0,11	

Fall 2: 23jähriges Mädchen, 165 cm groß, 55 kg schwer. Klagt über Schwäche und leichte Magenbeschwerden. Verringerte Salzsäureabscheidung, sonst kein besonderer Befund.

Datum	Red. Atemvol.	CO_2 pro Min.	O_2 pro Min.	CO_2 pro kg u. Min.	O_2 pro kg u. Min.	RQ	Cal pro kg u. Min.	kg	Blutzucker in %	Einwirkung
27. VII.	4,61	181	231	3,47	4,35	0,789	21	55	0,072	100 g Traubenzucker
28. VII.	4,83	182	238	3,85	4,52	0,767	21	55	0,083	
29. VII.	4,88	237	210	4,46	3,97	1,134	21	55	0,095	
30. VII.	4,69	171	205	3,22	3,87	0,838	19	55	0,121	
31. VII.	5,20	201	236	3,78	4,44	0,855	22	55	0,096	

Ergebnis: Die Nachwirkung auf den Blutzucker dauert über vier Tage an. Am dritten Tag wird der höchste Wert erreicht. Der Gaswechsel ist erst am zweiten Tag deutlich beeinflußt: die O_2-Aufnahme sinkt wie im vorigen Fall ab, dagegen ist die CO_2-Ausscheidung und damit auch der RQ hier stark erhöht. Trotz sehr guter Kh-Verbrennung steigt der Blutzucker steil an. Die Wärmebildung ist am dritten Tag vermindert.

Fall 3: 23jähriges Mädchen, 179 cm groß, 85 kg schwer. Epileptoide Krämpfe seit dem zweiten Lebensjahr. Starke Fettsucht von Kindheit an. Im Röntgenbild ist die Sella turcica (durch Hydrocephalus?) abgeflacht. Bei der Prüfung mit Traubenzucker wird eine nur das Nylandersche Reagens reduzierende Substanz in den ersten Stunden, sowie am nächsten Tage ausgeschieden [1]).

Ergebnisse: Die Vermehrung des Kh-Gehaltes der Kost hat einen sichtlichen Einfluß auf den Gaswechsel. So ist am 11. und 12. VI. die

[1]) Die Tabellen der Fälle 3 und 4 werden an anderer Stelle veröffentlicht.

Kh-Zufuhr wesentlich größer als vorher und 4 Tage nachher. Der RQ steigt am 12. VI. an und dann noch einmal, sehr viel höher, 3 Tage später. Zu dieser Zeit ist die Kh-Zufuhr bereits 2 Tage wieder vermindert gewesen. Auch vom 17.—19. VI. werden mehr Kh gegeben, etwas weniger in den folgenden Tagen. Der RQ verhält sich wiederum analog: geringer Anstieg am folgenden Tag, dann Abfall; zweiter Anstieg 4 Tage später. Jetzt wird der außerordentlich hohe Wert RQ = 1,116 erreicht. Er ist die Folge dreier Injektionen von Pituglandol. Das Gewicht nimmt nach vier Spritzen Thyreoglandol und neun Spritzen Thyreoidea-Opton (dazwischen liegt eine Untersuchung der Einwirkung von 1 ccm Suprarenin auf die Blutdruckkurve, die flach, „vagotonisch" verläuft) nur um 2,6 kg ab. Am 15. VII. folgt die Prüfung mit 100 g Traubenzucker. Am 17. VI. ist der RQ niedriger als zuvor, am 18. VI. dagegen erst höher. Der Blutzucker ist am 16. VII. wenig, am 17. stark erhöht und fällt dann wieder ab, nachdem die Kh-Verbrennung (vgl. die Werte vom 19. und 20. VII.) gebessert ist. Bemerkenswert in diesem Falle von endogener Fettsucht ist die Tatsache, daß es nach Traubenzuckerzufuhr nicht nur zu einer Steigerung der CO_2-Abgabe und damit des RQ kommt, sondern daß auch die O_2-Aufnahme vermehrt wird. Die Art der Reaktion weicht von der normalen ab und wir werden sehen, daß in einem zweiten Falle von endogener Fettsucht, der ebenso Kalorien- und Kh-arm ernährt wurde, ganz die gleiche Abweichung festzustellen war.

Fall 4: 15 jähriges Mädchen, 153 cm groß, 85 kg schwer mit hereditärer Fettsucht.

Ergebnisse: 3 Wochen lang wird nahezu täglich untersucht. Der Blutzuckerspiegel hält sich unbeeinflußt auf 0,085—0,095%. Für die anfänglichen Schwankungen findet sich weder in der Nahrungszufuhr, noch im Gaswechsel ausreichender Aufschluß. Zunächst wird die Wirkung von 1 ccm Suprarenin geprüft. Die Nachwirkung auf den Blutzucker dauert etwa 6 Tage. In den ersten beiden Tagen steigt der Blutzucker fast nicht an, am dritten wird nicht untersucht, am vierten ist der Anfangswert nahezu verdoppelt, am fünften und sechsten Tag kommt es wieder zum Abfall. Im Gaswechsel fällt die stark vermehrte O_2-Aufnahme am folgenden, sowie 5. Tage auf; der RQ ist an diesen Tagen niedrig, Erhöhungen werden am 2. und 4. Tage registriert. Durch das Supr. wird der Gaswechsel 4 Tage lang stark angefacht. Am 10. VI. wird 50 g, am 11. VI. 100 g Traubenzucker gegeben. Trotzdem ist der Blutzucker am 13. VI. kaum erhöht. Im Gaswechsel ist wieder relativ mehr die O_2-Aufnahme als die CO_2-Abgabe, und zwar 5 Tage lang gesteigert. Die Tendenz zur Steigerung der O_2-Aufnahme fand ich sonst nicht, außerdem ist die geringe Erhöhung des RQ bei beiden Fällen von Fettsucht bemerkenswert und wohl eine Folge der geringen Kohlenhydratzufuhr.



Fall 5: 37jährige Frau, 159 cm groß, 54 kg schwer, mit leichten Magen-Darmbeschwerden. Stark erregbar. Einige Wochen später bricht eine Psychose aus.

Datum	Blutzucker in %	Einwirkung
13. XII.	0,121	
14. XII.	0,098	
15. XII.	0,096	0,1 ccm Suprar.
16. XII.	0,132	
17. XII.	0,096	
18. XII.	—	starke Erregung
19. XII.	0,168	starke Erregung
20. XII.	0,1	
21. XII.	0,1	

Ergebnis: Nach 0,1 Suprarenin eintägige Reaktion. Der nächste Anstieg ist auf eine sehr starke Erregung zurückzuführen, wobei die Kranke sich mit anderen Frauen streitet. Die Reaktion dauert etwa 3 Tage.

Datum	Blutzucker in %	Einwirkung	Datum	Blutzucker in %	Einwirkung
20. XI.	0,06		4. XII.	0,09	
21. XI.	—		5. XII.	—	
22. XI.	0,10		6. XII.	0,081	
23. XI.	0,098		7. XII.	0,12	
24. XI.	0,09	0,1 ccm Suprar.	8. XII.	0,14	
25. XI.	0,14		9. XII.	0,12	
26. XI.	0,118		10. XII.	0,098	
27. XI.	0,093		11. XII.	—	
28. XI.	—		12. XII.	—	
29. XI.	0,09	0,1 ccm Suprar.	13. XII.	0,093	
30. XI.	0,112		14. XII.	—	
1. XII.	0,109		15. XII.	—	
2. XII.	0,09		16. XII.	0,1	
3. XII.	0,068	0,1 ccm Suprar.	17. XII.	0,094	

Ergebnis: Die Kranke reguliert unbeeinflußt, wie aus den letzten Bestimmungen gut ersichtlich ist, ihren Blutzucker, auf etwa 0,1%. Vierwöchige Beobachtung. Es wurde mit mehrtägigem Abstand 3 mal hintereinander 0,1 Suprarenin gegeben. Nach der ersten Injektion steiler, nach der zweiten geringerer Anstieg, jedoch tieferer Abfall. Nach der dritten Injektion ist der Anstieg und Abfall geringer, es folgt jedoch ein zweiter, viel steilerer Anstieg und Abfall. Die Verschiedenheit der Reaktion muß aus dem vorangegangenen Zuckerverbrauch erklärt werden. Bei dem zweiten Anstieg nach der dritten Injektion sind offenbar die Regulatoren angeregt worden, den Mangel an Zucker



im peripheren Blut zu kompensieren. Dies geschieht mit einem starken Ausschlag.

Fall 7: 51jährige Frau, 169 cm groß, 56 kg schwer, klagt über nervöse Beschwerden. WaR. ++++. Lues latens.

Datum	Blutzucker in %	Einwirkung
26. XI.	0,11	
27. XI.	0,096	
28. XI.	—	
29. XI.	0,10	0,1 ccm Suprar.
30. XI.	0,122	
1. XII.	0,127	
2. XII.	0,112	
3. XII.	0,083	
4. XII.	0,07	(Hypoglykämie nach vorausgehender Hyperglykämie)

Ergebnis: Auch hier nach 0,1 Suprarenin mäßig starker Anstieg, dem ein sehr tiefer Abfall folgt.

Die nächsten Kranken haben eine mäßige Hyperglykämie ohne Glykosurie. Fall X erinnerte in den klinischen Erscheinungen an einen latenten Diab. mell.

Fall 8: 37jähriges Fräulein, 159 cm groß, 54 kg schwer. Abgelaufene Rippenfellentzündung.

Datum	Blutzucker in %	Einwirkung
16. XI.	0,16	
17. XI.	—	
18. XI.	0,163	0,1 ccm Suprar.
19. XI.	0,08	
20. XI.	0,078	
21. XI.	—	
22. XI.	0,11	
23. XI.	—	
24. XI.	0,13	

Ergebnis: Nach 0,1 Suprarenin 6tägige Reaktion mit starker Verminderung des vorher erhöhten Blutzuckergehaltes. Durch das Suprarenin werden Kräfte ausgelöst, die zu einer stärkeren Zuckerverbrennung führen.

Fall 9: 25jährige Frau, 148 cm groß, 58 kg schwer. Wurde wegen Lues spezifisch behandelt und klagt jetzt über leichte Magenbeschwerden. Zuweilen stärkeres Durstgefühl. Am Unterleib juckendes Ekzem. Bei dem hohen Zucker-

spiegel ist der Verdacht auf einen latenten Diabetes mell. naheliegend. Urin stets zuckerfrei.

Datum	Blutzucker in %	Einwirkung	Datum	Blutzucker in %	Einwirkung
6. XII.	0,18		14. XII.	0,14	
7. XII.	0,13		15. XII.	0,145	100 g Traubenzucker
8. XII.	0,128	0,1 ccm Suprar.	16. XII.	0,109	
9. XII.	0,14		17. XII.	0,117	
10. XII.	0,084		18. XII.	—	
11. XII.	0,088		19. XII.	0,009	
12. XII.	—		20. XII.	0,113	
13. XII.	0,091		21. XII.	0,112	

Ergebnis: Nach 0,1 Suprarenin unbedeutender Anstieg am nächsten Tage, dann steiler Abfall. Reaktion 6 Tage lang. Auf 100 g Traubenzucker ganz ähnliche Wirkung.

Fall 10: 34jährige Frau, 162 cm groß, 54 kg schwer mit nervösen Herzbeschwerden. Über 3 Wochen untersucht.

Datum	Nahrungszufuhr				Red. Atemvol.	CO_2 pro Min.	O_2 pro Min.	CO_2 pro kg u. Min.	O_2 pro kg u. Min.	RQ	Cal pro kg u. Min.	kg[1])	Blutzucker in %	Differenz, getr. Flüssigkeit u. Urin	Einwirkung
	N	Kh	Fett	Calor.											
19. X.	—	—	—	—	4,85	165	198	3,05	3,67	0,831	18	54	—	—	
20. X.	—	—	—	—	3,15	119	155	2,19	2,87	0,759	14	—	—	—	
21. X.	5,3	251	41	1560	2,81	101	146	1,87	2,69	0,697	13	—	—	+400	50 g Traubenz.
22. X.	4,5	205	37	1840	5,68	213	196	3,93	3,63	1,087	19	—	—	+520	
23. X.	5,5	291	38	1748	3,11	120	169	2,22	3,13	0,708	15	—	—	+ 50	
24. X.	7,7	228	42	1609	3,18	118	146	2,19	2,70	0,817	13	—	—	+500	
25. X.	7,2	256	59	1792	3,56	127	147	2,33	2,09	0,864	13	54,5	—	+550	
26. X.	9,0	386	73	2399	3,93	130	137	2,89	2,52	0,949	18	—	—	+900	50 g Traubenz.
27. X.	6,2	390	64	2432	4,22	150	147	2,75	2,69	1,021	14	—	0,098	+400	
28. X.	8,0	320	76	2286	4,92	170	182	3,12	3,32	0,938	16	—	0,14	+500	
29. X.	6,2	281	70	1905	4,47	166	191	3,05	3,51	0,867	17	—	0,123	+ 50	
30. X.	7,1	320	69	2260	4,50	165	178	3,02	3,17	0,924	16	—	—	+200	
31. X.	7,4	289	59	1899	4,24	154	186	2,80	3,38	0,829	16	—	—	+550	
1. XI.	7,9	271	52	1791	5,26	200	184	3,82	3,32	1,080	17	55	—	+500	0,5 ccm Suprar.
	—	—	—	—	4,91	150	257	2,72	4,66	0,583	21	—	—	—	nach 25 Min.
	—	—	—	—	5,46	164	234	2,99	4,25	0,703	20	—	—	—	nach 65 Min.
2. XI.	9,3	413	56	2465	4,72	168	190	3,06	3,46	0,884	17	—	—	-100	
3. XI.	9,4	385	60	2366	5,07	156	188	2,82	3,41	0,837	17	—	0,117	+100	
4. XI.	8,8	355	59	2205	5,42	219	196	3,98	3,55	1,116	18	—	0,118	+400	
5. XI.	6,9	346	49	2009	4,57	168	167	3,05	3,04	1,003	15	—	0,12	+250	
6. XI.	11,8	302	57	2097	4,9	170	170	3,09	3,09	1,000	16	—	0,087	+400	
7. XI.	8,5	347	50	2072	4,7	182	190	3,30	3,45	0,956	17	—	0,08	+200	
8. XI.	7,7	366	84	2191	5,14	194	183	3,53	3,33	1,058	17	—	—	+350	0,1 ccm Suprar.
	—	—	—	—	4,94	141	180	2,54	3,28	0,781	16	—	0,11	—	nach 25 Min.
	—	—	—	—	5,04	151	229	2,74	4,16	0,660	19	—	—	—	nach 65 Min.
9. XI.	6,7	318	74	2095	5,04	194	186	3,72	3,28	1,045	17	—	—	+100	
10. XI.	9,0	337	83	2346	4,49	170	179	3,06	3,24	0,953	16	—	0,109	+150	
11. XI.	9,3	382	66	2396	5,10	198	197	3,78	3,77	1,005	19	—	0,11	+750	
12. XI.	6,2	352	80	2327	4,71	194	192	3,54	3,49	1,010	18	—	0,086	+250	
13. XI.	8,3	321	54	2042	4,36	155	186	2,82	3,57	0,892	17	—	0,115	+100	
14. XI.	10,7	388	64	2509	4,26	168	175	3,06	3,19	0,958	16	—	—	+200	
15. XI.	—	—	—	—	4,48	177	185	3,22	3,36	0,957	17	—	0,11	—	

[1]) Bestimmungen des Gewichtes ungenau.

Ergebnis: Zunächst wird die Wirkung von 50 g Traubenzucker zweimal im Abstand von 5 Tagen untersucht. Die Kohlensäureabgabe und der RQ sind stark vermehrt. Nachwirkung auf den Gaswechsel 2—3 Tage. Bei der zweiten Prüfung ähnliche Wirkung. Der jetzt untersuchte Blutzuckergehalt steigt an und fällt ab. 0,5 Suprarenin wirkt auf den Blutzucker 7 Tage nach. Die O_2-Aufnahme ist am 3. Tag verringert, nachdem zuvor CO_2-Ausscheidung und RQ stark vermehrt waren. 0,1 Suprarenin wirkt entsprechend schwächer. In diesem Falle ist dauernd viel Zucker im peripheren Blut. Die Kh-Verbrennung[1]) ist, nach den Gasanalysen beurteilt, verzögert, sonst würde man nicht morgens nüchtern nach geringfügigen Einwirkungen häufig noch einen solch hohen RQ finden, sie reicht nicht aus, um den Zuckerspiegel auf ein normales Niveau zu bringen.

Wir untersuchten hier den Gaswechsel auch am gleichen Tag nach den Supraremininjektionen. Nach 0,5 Supr. tritt 25 Minuten später eine starke Steigerung des O_2-Verbrauchs, bei verminderter CO_2-Ausscheidung, niedrigem RQ und erhöhter Wärmebildung ein. Nach 65 Minuten ist die Wirkung noch nicht abgeklungen. Auf 0,1 Supr. wird zuerst die CO_2-Ausscheidung vermindert und erst nach 65 Minuten die O_2-Aufnahme vermehrt. Im Experiment fanden Roda-Ogawa am Kaninchenherzen und Evans-Ogawa am Knolton-Starlingschen Herzlungenpräparat durch Adrenalin eine Steigerung des O_2-Verbrauchs, der eine erhöhte CO_2-Ausscheidung nachfolgte. Der RQ war anfangs niedrig, dann hoch.

Fast in allen Fällen steigt nach Traubenzucker, wie nach Suprarenin, der Blutzucker an. Dem Anstieg folgt ein ebenso großer oder viel erheblicherer Abfall. Die Unterschiede in der Nachwirkung bei hoher und niederer Blutzuckereinstellung sind nur scheinbare, quantitative, nicht qualitative. Zuerst kommen größere Zuckermengen in die Blutbahn und dann folgt eine stärkere Verbrennung. Diese mehrtägige Nachwirkung ist ganz analog der am gleichen Tage beobachteten. Es handelt sich hier nicht um eine unmittelbare Wirkung, sondern es werden Vorgänge ausgelöst, die erst im Laufe mehrerer Tage sich abspielen. Eine Verbesserung der Kh-Verbrennung durch Adrenalin wurde auch im Experiment beobachtet. Nach Wilenko wird bei der Durchblutung des Kaninchenherzens durch Adrenalinzusatz der Zuckerverbrauch ganz deutlich gesteigert.

Auch durch ganz andere Momente kommt es zu einem Einfluß auf den Zuckerspiegel.

Fall 11: 28jährige Frau, mit Gumma an der Zunge. Durch spezifische Behandlung (Jod und Silbersalvarsan) schnelle Abheilung.

[1]) Bei guter Verbrennung des Zuckers ist der RQ am nächsten Morgen nicht so stark erhöht.



Datum	Blutzucker in %	Einwirkung
28. IX.	0,062	50 g Traubenz. (27. IX. 0,2 Silbersalvarsan
29. IX.	0,073	
30. IX.	0,108	
1. X.	0,13	0,2 Silbersalvars.
2. X.	0,156	
3. X.	—	
4. X.	0,176	
5. X.	0,116	
6. X.	0,111	
7. X.	0,109	
8. X.	0,10	
9. X.	0,130	0,2 Silbersalvars.
10. X.	—	
11. X.	0,153	
12. X.	0,13	
13. X.	0,10	0,2 Silbersalvars.
14. X.	0,08	
15. X.	0,157	
16. X.	0,123	
17. X.	—	
18. X.	0,095	0,2 Silbersalvars.
19. X.	0,12	
20. X.	0,13	
21. X.	0,148	0,2 Silbersalvars.
22. X.	0,112	
23. X.	0,110	

Ergebnis: Die Ursache des ersten 6tägigen, gewaltigen Anstiegs sind 50 g Traubenzucker und zwei Silbersalvarsaninjektionen. Das ergibt sich aus der folgenden Beobachtung, während derer nur die spezifische Kur fortgesetzt wurde. Meist ist die Wirkung noch nicht abgeklungen, wenn die nächste Injektion erfolgt. Das ist von Interesse bei der Erforschung von Salvarsanschäden. Man kann annehmen, daß die Wirkung auf den Blutzucker (Leber!) stets nach einer Woche abgeklungen ist.

Fall 12: 47jährige Frau, die im Anschluß an ein Magengeschwür stark abmagerte. Nach Operation bei guter Pflege erhebliche Gewichtszunahme und Wohlbefinden.

Datum	Red. Atemv.	CO_2 pro Min.	O_2 pro Min.	R Q	Cal pro kg in Min.	kg	Blutzucker	Einwirkung
15. XII.	6,10	197	195	1,003	21	48,0	—	
16. XII.	5,93	179	197	0,909	20	48,3	—	
17. XII.	5,74	177	214	0,829	22	48,5	0,143	CO_2 Bad. 32°, 15 Min.
18. XII.	5,67	184	209	0,882	21	48,5	0,073	
19. XII.	5,73	201	208	0,965	21	48,6	0,25	
20. XII.	6,06	192	206	0,933	21	48,6	0,125	
21. XII.	6,51	204	208	0,935	21	48,7	0,13	
22. XII.	6,68	205	243	0,844	24	49,0	—	

Ergebnis: Nach dem Kohlensäurebad am nächsten Tag Abnahme, am zweiten steile Zunahme des Blutzuckers am 3. und 4. Tag ist der Ausgangswert wieder erreicht.

Infolge des Bades verbrannte also zunächst der im peripheren Blute vorhandene Zucker schneller, und es kommt zu einer Senkung des er-



höhten Zuckerspiegels am folgenden Tage auf den halben Wert. Es wird jedoch auch Zucker mobilisiert, wovon die starke Steigerung am 2. Tage zeugt. Gleichzeitig setzt, in den Gasanalysen sichtbar, die erhöhte Kh-Verbrennung ein, und der Blutzucker ist am 3. und 4. Tage sogar etwas niedriger als im Anfang. Die Vorgänge treten hier einmal anders in Erscheinung: zuerst bessere Kh-Verbrennung, dann Blutzuckersteigerung.

Zum Schluß möchte ich noch einmal die Wirkung des Traubenzuckers und Suprarenin auf den Stoffwechsel zusammenfassen. Bei der Beurteilung des Gaswechsels halte ich mich an die Zahlen der O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe pro Minute. Es ist bekanntlich schwierig, den Gaswechsel mehrerer Personen quantitativ zu vergleichen. Die Berechnung pro kg Körpergewicht, pro cm Oberfläche, pro cm Körperlänge oder nach dem Rohrerschen Index haben sämtlich Mängel. Man müßte für einen genauen Ausdruck die Masse des respirierenden Parenchym kennen. Sie zu bestimmen ist jedoch zurzeit nicht möglich. Dagegen ist es erlaubt, nach der Art der Nachwirkung auf bestimmte Einflüsse hin den Einzelfall zu analysieren. Ich habe trotzdem den Wert für die Calorienproduktion pro kg und Min. vielfach erwähnt, weil dieser Ausdruck eingebürgert ist.

Die Wirkung und Nachwirkung des Supr. und Traubenzuckers auf den Blutzucker, sowie den Gaswechsel morgens nüchtern sind sehr ähnlicher Art. Durch beide werden direkt und indirekt Vorgänge ausgelöst, die sofort, wie auch in den folgenden Tagen, in Erscheinung treten. Folgende Typen lassen sich dabei unterscheiden. Zur Vervollständigung des Bildes greife ich noch auf andere Untersuchungen zurück, die bereits mitgeteilt sind, oder es noch werden.

O_2 und CO_2 werden, bei ansteigendem RQ, vermindert. Z. B. Fall 1. Hier fand ich in nicht angeführten Bestimmungen sofort, wie auch in den nächsten Tagen, nach mehrtägiger vermehrter Kh-Zufuhr ein Absinken des Gaswechsels bei steigendem RQ. Durch Supr. werden solche Vorgänge viel seltener und nur andeutungsweise, für kurze Zeit, beobachtet (falls große Mengen Kh-Reserven vorhanden sind). Häufig dagegen ist nach Supr. ein Abfall an einem der nächsten Tage. Dabei handelt es sich um eine Erschöpfung der disponiblen Zuckermengen, der RQ sinkt deshalb ab. Bei Fall 4 am 5. Tage nach 1 ccm Supr., sonst meist früher.

O_2 und CO_2 werden bei ansteigendem RQ vermehrt. Z. B. Fall 4. Dieses Verhalten trifft man nach Supr. fast immer an. Es kommt, wie in Fall 4 auch nach Traubenzucker vor, und zwar bei endogener Fettsucht, die Kh-arm ernährt wird.

Mitunter kann auch erst eine Senkung, dann eine Steigerung des



Gaswechsels bei stetem Anstieg des RQ beobachtet werden (in Fall 1 nach mehrtägiger vermehrter Kh-Zufuhr; die betreffenden Untersuchungen sind hier nicht mitgeteilt). Die beiden Typen bilden dann zwei Abschnitte einer Reaktionsperiode.

CO_2 stark vermehrt, O_2 relativ weniger oder sogar vermindert, sehr steiler Anstieg des RQ. Z. B. Fall 2 und 10. Die Kh-Verbrennung ist dabei sehr lebhaft. Der Blutzucker steigt weniger steil oder fast gar nicht an. Als Nachwirkung ist deshalb in der Blutzuckerkurve die Steigerung bei hoher Einstellung nur angedeutet, der Abfall dagegen ausgesprochen. Die Hypoglykämie überwiegt die Hyperglykämie in der Nachwirkung.

O_2 stark vermehrt, CO_2 relativ weniger oder sogar vermindert, RQ sinkt ab, z. B. Fall 4 (am nächsten Tage). Hier ist die Kh-Verbrennung beeinträchtigt. Es ist sicher kein Zufall, daß es sich bei beiden Kranken um eine endogene Fettsucht handelt. Die Störung im Kh-Umsatz ist offenbar für die Genese dieser Krankheit von Bedeutung. In einem Falle von Diab. mell. fand ich auf vermehrte Kh-Zufuhr anfänglich eine Senkung des Gaswechsels, und dann ein besonders hoher Anstieg des O_2. Der RQ war vermindert. Die bekannten Beziehungen der Fettsucht zum Diab. mell. spiegeln sich hier im Verhalten des Gaswechsels wider, und zwar in der Tendenz zu besonders deutlicher O_2-Vermehrung nach Kh-Zufuhr.

In den beiden Fällen von endogener Fettsucht ist die Calorien- und Kh-Zufuhr gering. Der RQ ist deshalb meist niedrig. Die Blutzuckerwerte halten sich an der unteren Grenze der Norm. Nach Traubenzucker und Supr.-Injektionen steigt der Zuckergehalt erst ein bis zwei Tage später an und ebenso der RQ. Durch die lange dauernde Reduktion der Kost wird die Fettsucht, resp. das Gewicht fast nicht beeinflußt. Der Fettverbrauch ist demnach absolut genommen gering, beurteilt nach der Gewichtsänderung, relativ dagegen groß, beurteilt nach dem RQ morgens nüchtern. Pituglandol führte zu einer stärkeren Umsetzung von Kh in Fett, wie aus den Gaswechseluntersuchungen hervorgeht.

Eine andersartige Störung des Kh-Umsatzes liegt den Fällen mit Hyperglykämie zugrunde. Das Angebot übertrifft den Verbrauch. Dabei kann die Kh-Verbrennung, nach dem Gaswechsel beurteilt, recht gut sein, sie reicht aber, absolut genommen, nicht aus, um die Blutzuckerwerte auf die Norm zu bringen. Die Steigerung des Blutzuckers nach Traubenzucker und nach Supr. ist gering, Zuckerausscheidung mit dem Harn fehlt. Einige Tage nachher wird die Verbrennung derart gesteigert, daß normale Blutzuckerwerte erscheinen. Es ist nicht angebracht, hier ein relatives Übergewicht der Nebennierentätigkeit anzunehmen, man möchte eher an eine Insuffizienz denken.

Der Kh-Umsatz ist bei der endogenen Fettsucht also in dem Sinne gestört, daß die Kh langsamer verbrannt werden. Der Blutzucker ist in solchen Fällen normal. Die Fettsucht entsteht als Folge mangelhafter Kh-Verbrennung.

Bei Hyperglykämie ist viel Zucker im peripheren Blut nicht dagegen an den Stätten der Verbrennung vorhanden. Es fehlen Stoffe, Fermente oder Sekrete innerer Drüsen, die zur Verbrennung notwendig sind[1]). In der Nachwirkung nach Supr. ist der Blutzuckerspiegel vorübergehend normal. Hier liegt die Störung in einem ungenügenden Verbrauch.

Bei beiden Zuständen ist die Harmonie der endokrinen Sekrete gestört — Hypophyse bezw. Nebenniere? —. Primär wird der Stoffwechsel betroffen, dem schließt sich in ersterem Falle sekundär der ungenügende Fettverbrauch, resp. die Fettsucht an. Es sind auch Kombinationen denkbar mit entsprechend klinischem Befund. Es finden sich hier bereits Hinweise auf die diabetische Stoffwechselstörung, auf die ich in einer folgenden Arbeit eingehen werde.

Die bekannte Tatsache, daß nach Kh-Zufuhr, wie nach Suprarenin vorübergehend Wasser retiniert wird (und Salze), findet sich auch in den vorliegenden Beobachtungen wieder.

Die scheinbare Umkehr der Nachwirkung von Traubenzucker und Suprar. bei niederem, bezw. hohem Zuckerspiegel, erklärt sich aus einer verschiedenen Stoffwechsellage d. h. bei niederem Zuckerspiegel tritt quantitativ mehr die Mobilisierung, bei hohem mehr der Verbrauch in Erscheinung. Man muß sich vor dem Irrtum bewahren, eine echte Umkehr anzunehmen.

Ganz entsprechend den Untersuchungen von I. Bang sah auch ich andere Kohlenhydrate ganz ähnlich wirken wie Traubenzucker: z. B. Malz, aber auch vermehrte Zufuhr gewöhnlicher stärkehaltiger Kost. Wahrscheinlich kommt es ferner durch vielerlei gänzlich verschiedene Einwirkungen zu einer Beeinflussung des Kh-Umsatzes. Wir finden dafür hier ebenfalls Beispiele. Andrerseits können, wie wir nun wissen, die gleichen Einflüsse je nach den Umständen verschieden wirken. Nur unter Hinzunahme der Gaswechselanalysen gelingt die Aufklärung.

Zusammenfassung.

Der Blutzuckergehalt morgens nüchtern kann schon durch geringfügige Einflüsse sehr verschiedener Art in den nächsten Tagen verändert werden. Es ist eigenartig, daß diese Nachreaktion so lange zu

[1]) Eine andere Erklärung wird in einer späteren Mitteilung besprochen werden.



verfolgen ist und nicht durch die inzwischen aufgenommene Nahrung und die dabei sich abspielenden Stoffwechselvorgänge modifiziert zu werden braucht. Normale verhalten sich in der Nachreaktion ganz charakteristisch. Auch im Gaswechsel lassen sich typische Spätwirkungen verfolgen. Bei Stoffwechselstörungen sind die Reaktionen in Art und Richtung ebenfalls in typischer Weise abweichend. Beispiele für Hyperglykämie ohne Glykosurie und endogene Fettsucht werden angeführt.

Blutzuckerkurve und die Kurven der Respirationsanalysen (ferner auch beim Diabetes die der Zuckerausscheidung) laufen ihre eigenen Wege.



(Aus der 2. medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck [Oberarzt Prof. Dr. F. Reiche].)

Über das Verhalten des Reststickstoffs im Blute bei Grippe.

Von

Ernst A. Cohn,

Approbierter Arzt.

Die von zahlreichen Autoren klinisch und pathologisch-anatomisch gefundenen Nierenveränderungen bei Grippe veranlassen dazu, auch dem Verhalten des Reststickstoffs bei dieser Erkrankung Aufmerksamkeit zuzuwenden, um so mehr als seit Naunyn[1]) es bekannt ist, daß bei fieberhaften Zuständen ein vermehrter Eiweißzerfall regelmäßig eintritt. Letztere Tatsache ist neuerdings von Rolland[2]) und Pfannmüller[3]) näher beleuchtet worden. (Literatur bei diesen). Daß bei Infektionskrankheiten eine Steigerung der Reststickstoffwerte eintritt, ist bereits von verschiedenen Seiten erwähnt worden. So fanden Rzentkowsky[4]) [5]), Freund[6]) sowie Tileston und Comfort[7]) eine solche bei Pneumonie, Achard und Feuillée[8]) eine Harnstoffsteigerung bei allen fieberhaften Erkrankungen. Stepp[9]) dagegen sah bei croupöser Pneumonie annähernd normale, jedoch bei Schluckpneumonie, Pleuritis exsudativa und Ikterus (Cholangitis?) erhöhte Werte. Von einer ganzen Reihe französischer Autoren wird für die Infektionskrankheiten, besonders für Icterus infectiosus, ein erhöhter Reststickstoff angegeben. Das Ansteigen der Werte wird besonders von Mercklen und Kudelski[10]) im Gegensatz zu Rzentkowsky[5]) für prognostisch ungünstig erklärt. Diese ungünstige prognostische Bedeutung ansteigender Werte betont speziell für Grippe Libert[11]).

Für diese Krankheit liegen Beobachtungen noch nicht in großer Zahl vor. Rzentkowsky[5]) fand einmal einen normalen Wert, Knaack[12]) 2 mal erhöhte. Eingehender hat Falta[13]) sich mit der Frage der Reststickstoffwerte bei Grippe befaßt. In einem Vortrag in Wien erwähnte er, daß er bei den schwer toxischen Grippefällen Rest-N-Werte bis 320 mg gefunden habe. Die Erhöhung führte er auf eine Eindickung des Blutes oder erhöhten Eiweißzerfall, zu denen eine Nierenschädigung hinzutreten müsse, zurück. Decastello[14]) vertrat dann in der Diskussion den Standpunkt, daß diese Rest-N-Steigerung



nur auf erhöhtem Eiweißzerfall ohne Nierenschädigung beruhe. Für die croupöse Pneumonie hat Rzentkowsky[5]) die Anschauung vertreten, daß die Rest-N-Erhöhung auf vermehrtem Leukocytenzerfall im Exsudat beruht.

An Hand des auf der 2. medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Barmbeck vom Juli 1918 bis August 1920 gewonnenen Materials soll versucht werden, eine Klärung der bisher aufgeworfenen Fragen zu schaffen. Über die Zahl der Bestimmungen sowie über ihr allgemeines Ergebnis ist bereits kurz berichtet (Reiche[15]). Die geringfügigen Abweichungen von meinen Zahlen erklären sich daraus, daß mir einige Krankengeschichten nicht zur Verfügung standen, andererseits nach Abschluß der Reicheschen Arbeiten noch einige Fälle hinzutraten. Die Bestimmungen wurden sämtlich im chemischen Laboratorium der Anstalt (Leiter Dr. Feigl) nach der von Feigl[16]) angegebenen Methode am Vollblut ausgeführt. Für diese Methode sind Werte von 18—35 mg als Norm bezeichnet. Um jedoch die Grenze der Norm nicht zu niedrig zu wählen, andererseits aber auch die Fälle, deren Werte sich pathologischen nähern, zu würdigen, habe ich von vornherein die Bestimmungen in solche unter 35 mg, 36—40 mg, 41—45 mg und über 45 mg eingeteilt, wobei ich dann als unbedingt pathologisch nur die Werte über 45 mg betrachte.

An dem mir zur Verfügung stehenden Material wurden Bestimmungen bei 150 Kranken ausgeführt, bei denen insgesamt 159 mal der Rest-N festgestellt wurde. Diese 159 Bestimmungen verteilen sich folgendermaßen:

unter 35 mg	. . .	72 = 45,3%
36—40 mg	. . .	21 = 13,2%
41—45 mg	. . .	19 = 11,9%
über 45 mg	. . .	47 = 29,6%.

Die Höchstwerte betrugen je einmal 112, 126 und 157 mg, während Werte von 75—100 mg in 8 Fällen gefunden wurden.

Wenn wir die erhaltenen Werte in einen Zusammenhang mit den innerhalb der letzten 48 Stunden vor Vornahme der Bestimmung erreichten höchsten Temperatur bringen, so ergibt sich, daß bei allen Gruppen über 50% der Fälle eine Temperatur über 39° aufwiesen, daß diese höheren Temperaturen also durchaus nicht in der überwiegenden Zahl von Fällen von erhöhten Rest-N-Werten begleitet sind. Bemerkenswert ist nur, daß die prozentuale Beteiligung der Werte über 45 mg bei den Temperaturen unter 38° geringer ist, als der Gesamtzahl ihrer Beteiligung entspricht. Ihr Maximum erreichen sie mit 37,0% bei 38,0°—38,9°, um bei 39,0°—39,9° auf 24,6% abzusinken und bei 40,0°—40,9° auf 34,4% zu steigen. Wenn wir aber sehen, daß 81 mg schon bei normalen Temperaturen erreicht werden (eine Nierenstörung



lag bei dem betreffenden Fall nicht vor), daß andererseits ein Kranker mit 41,2° nur 50 mg aufwies, so muß unbedingt zugegeben werden, daß ein bestimmender Einfluß der Temperatur auf die Rest-N-Werte nicht vorliegt. Dies wäre vielleicht zugunsten der Luskschen[17]) These vom toxogenen Eiweißzerfall zu verwerten.

Da bei Grippekranken ein lytischer Fieberabfall die Regel ist, so wäre sehr wohl anzunehmen, daß der Höhepunkt der toxischen Schädigung wenige Tage vor der Entfieberung überschritten sein würde, wir also kurz vor dieser Zeit die höchsten Werte zu erwarten hätten. In der Tat fanden wir die höchsten Werte von 157 und 112 mg, die bei geheilten Fällen beobachtet wurden, am 3. resp. 4. Tage vor der Entfieberung. Für die Gesamtheit der Werte über 45 mg liegt das Maximum am Tage vor der Entfieberung, während auch am 3. und 4. Tage sie die Prozentzahl ihrer Gesamtbeteiligung erheblich überschreiten. Die Werte unter 35 mg übersteigen ihre Durchschnittsbeteiligung am meisten am 8. Tage vor der Entfieberung, während für die Mittelwerte von 36 bis 45 mg ein ganz unregelmäßiges Verhalten festzustellen ist. Ein bindender Schluß auf den Höhepunkt des Eiweißzerfalls läßt sich um so weniger ziehen, als hohe Werte auch noch am Tage nach der Entfieberung vorhanden waren.

Ein Einfluß der Krankheitsdauer auf die Rest-N-Werte ließ sich nicht feststellen, so daß nach alledem gesagt werden muß, daß sich aus den Beziehungen zwischen Fieberhöhe, Entfieberung und Krankheitsdauer einerseits und Höhe des Rest-N's andererseits weder ein Schluß auf den vermehrten Eiweißabbau als Ursache der Rest-N-Steigerung ziehen, noch diese Vermutung ablehnen läßt.

Eine Eindickung des Blutes, wie sie Falta[13]) als Ursache der Reststickstoffsteigerung in Erwägung zieht, muß nach unseren Ergebnissen abgelehnt werden, da wir im Gegenteil sowohl bei hohen wie bei tiefen Rest-N-Werten eine Hydrämie von 89—93% bei allen 13 Fällen, bei denen der Wassergehalt bestimmt wurde, fanden.

Ist nun Rzentkowskys[5]) für Pneumonie geäußerte Ansicht richtig, daß der Leukocytenzerfall im Exsudat als Ursache hoher Rest-N-Werte anzuschuldigen sei, so muß für die Grippe beim Vorliegen schwerer Lungenveränderungen eine besondere Rest-N-Höhe erwartet werden. Da sich bei der Grippe aus dem Auskultations- und Perkussionsbefund ein sicherer Schluß auf die Schwere der Lungenveränderungen nicht ziehen läßt, sind wir genötigt, andere Hilfsmittel zur Beurteilung heranzuziehen. Ein solches bilden nach Harry[18]) die Leukocytenzahlen. Diese betragen aber bei 53,0% der Fälle mit über 45 mg Rest-N bis 7000, liegen also innerhalb der Höhe, die Harry als gegen schwere Lungenkomplikationen sprechend bezeichnet. Kranke mit 157 und 126 mg wiesen Leukocytenzahlen von 3600 und 6200 auf.

Die Kochsalzausscheidung ist nach Eisleb[19]) für eine Beurteilung der Lungenkomplikationen ebensowenig zu verwerten, wie als Beweis einer Nierenschädigung. Einen Zusammenhang zwischen Kochsalzausscheidung sowie Kochsalzgehalt des Blutes und Höhe des Rest-N habe ich nicht feststellen können.

Wenn wir die autoptischen Lungenbefunde (Prof. Dr. Fahr) betrachten, so ist zu sagen, daß in allen 37 Fällen (3 mal wurde die Sektion verweigert) Influenzapneumonien gefunden wurden. Ein Unterschied in der Schwere der Veränderungen zwischen den Fällen mit normalem und denjenigen mit erhöhtem Rest-N ließ sich nicht feststellen. Ebensowenig war für die Empyeme und eitrigen Pleuritiden eine Differenz in der Häufigkeit zu bemerken. Wohl aber hatten 3 Fälle von eitriger Einschmelzung, die innerhalb der letzten 3 Tage nach der Bestimmung starben, erhöhte Rest-N-Werte. Bei diesen wurde 2 mal ein erheblicher Anstieg des Blutstickstoffs innerhalb der letzten Tage vor dem Tode gefunden, nämlich von 36 mg 2, auf 76 mg 1 Tag a. m. und von 56 mg 3 Tage a. m. auf 126 mg am Todestage. Der 3. Fall, bei dem ausgedehnte Einschmelzungen bestanden, wies 1 Tag a. m. 42 mg auf. Bei der geringen Zahl der Fälle läßt sich natürlich aus diesem Verhalten ein sicherer Schluß nicht ziehen, immerhin wäre daran zu denken, daß der reichliche Gewebszerfall die Ursache für das Ansteigen des Rest-N bildet.

Während Falta[13]) nun behauptet, daß stets eine Nierenschädigung bei den erhöhten Rest-N-Werten vorliege, bestreitet Decastello[14]) dies. Es galt also festzustellen, ob in allen Fällen mit erhöhtem Reststickstoff eine Nierenschädigung besteht, oder ob sich wenigstens in einem höheren Prozentsatz hier Nierenschädigungen nachweisen lassen als bei den Fällen mit normalen Werten.

Hier liegen nun die Verhältnisse so, daß allerdings die erhöhten Werte den Durchschnitt der größeren Eiweißmengen um etwas überschritten, daß aber doch in mehr als $^1/_4$ der Fälle von erhöhtem Reststickstoff eine Eiweißausscheidung nicht vorlag. Fälle mit 157 und 112 mg wiesen nur eine leichte Trübung bei der Ferrocyankali-Essigsäure-Probe, ein solcher mit 126 mg allerdings $3^0/_{00}$ Albumen auf.

Ähnlich liegt es bei den Sedimentbefunden. Auch hier wurde der Durchschnittswert der Cylindrurie von den Fällen mit erhöhtem Rest-N um 6% überschritten, dagegen wiesen sie Erythrocyten, die ja freilich bei Grippe nicht beweisend für Nephritis sind, sondern ebenso für Nierenbeckenblutungen sprechen können, in durchaus nicht hohem Maße auf. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle (66,7%) zeigte aber negative Sedimentbefunde. Gerade bei den höchsten Werten fanden sich nur einige Leukocyten.

Entsprechend den Angaben in der Literatur, daß fast stets nur



degenerative Prozesse an den Nieren vorliegen, haben sich Besonderheiten im Verhalten des Blutdrucks nicht gefunden.

Ein endgültiges Urteil über den Grad der Nierenschädigung kann nur der autoptische Befund geben. Von unseren 37 Sektionen lagen bei 8 Werte unter 35 mg, bei 6 solche von 36—40 mg, bei 8 solche von 41—45 mg und bei 15 solche von über 45 mg vor. Hier ergab sich nun, daß die Werte unter 35 mg in 50%, die von 36—40 mg in 66,7%, die von 41—45 mg in 37,5% und die von über 45 mg in 60% trübe Schwellung zeigten. Ein Fall von Glomerulonephritis, der einen Tag a. m. 84 mg Rest-N hatte, war bereits 4 Wochen vorher mit Ödemen erkrankt, die allerdings 1 Woche vor der Aufnahme schwanden; zu verwerten ist er also nicht. Negative Nierenbefunde (zu denen ich auch kleine Cysten rechne), lagen bei den Fällen unter 35 mg in 50%, bei denen von 36 bis 40 mg in 33,3%, bei denen von 41—45 mg in 62,5% und bei denen über 45 mg in 33,3% vor. Die Höchstwerte bei unseren Gestorbenen, 126 und 87 mg, zeigten trübe Schwellung resp. negativen Befund.

Der Beweis, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bei hohem Rest-N auch Nierenveränderungen vorliegen, läßt sich also weder klinisch noch pathologisch-anatomisch führen, man müßte denn eine Noxe annehmen, die außer eben dem mangelhaften Ausscheidungsvermögen für Stickstoffschlacken weder klinisch noch auch histologisch Erscheinungen macht. Es wäre auch sehr wohl denkbar, daß an sich die Nieren normales Ausscheidungsvermögen besitzen und daß sie nur den gesteigerten Anforderungen eines ungewöhnlich hohen toxischen Eiweißzerfalls nicht gewachsen sind.

Die Frage nach dem prognostischen Wert der Rest-N-Bestimmungen haben Mercklen und Kudelski[10]) für alle Infektionskrankheiten, Libert[11]) speziell für Grippe dahin beantwortet, daß hohe und besonders steigende Werte eine ungünstige Bedeutung haben, während Rzentkowsky[5]) dies für die Pneumonie bestreitet. Bei unserem Material war die Gesamtsterblichkeit 26,7%. Für die Werte unter 35 mg betrug sie 9 = 12,85%, für die von 36—40 mg 6 = 33,3%, für die von 41 bis 45 mg 7 = 53,0% und für die über 45 mg 16 = 35,6%. Im einzelnen ist aber zu bemerken, daß die Sterblichkeit nicht durchgehend mit der Höhe der Werte steigt und daß Fälle mit 157 und 112 mg die Krankheit überstanden, während solche mit ganz niedrigen Werten ihr erlagen.

Anders ist es mit der Sterblichkeit derjenigen Fälle, bei denen der Reststickstoff in kurzer Zeit um ein Erhebliches steigt. Es liegen hier 3 Beobachtungen vor, alle 3 Patienten starben. (Bei zweien von ihnen handelt es sich um die oben erwähnten Fälle mit Einschmelzungsherden in der Lunge).

Eine Betrachtung des Abstandes der Bestimmung vom Todestage lehrt, daß sich die höchsten Werte bis 2 Tage vor dem Tode finden,



daß aber in demselben Zeitraum auch durchaus normale Werte anzutreffen sind und daß vor allem die hohen Werte dicht vor dem Tode durchaus nicht prozentual überwiegen.

Zur Prognose ist also zu sagen, daß Einzelbestimmungen wertlos sind und ein Schluß nur aus häufigen Bestimmungen in kurzen Abständen, die rasch steigende Rest-N-Mengen ergeben, zu ziehen ist.

Es verbleibt nun nur noch die Frage, wie sich die Reststickstoffwerte nach Abklingen des Fiebers verhalten. Laroche und Brodin[20]) haben das schnelle Absinken in der Genesung bei allen Infektionskrankheiten betont. Bei unseren Kranken stieg einmal der Rest-N von 47 mg am Tage vor auf 56 mg am Tage nach der Entfieberung. Es lagen in diesem Falle meningeale Reizungserscheinungen vor. Der Rest-N im Liquor ist nicht bestimmt. Ein weiterer Patient zeigte ein Absinken von 48 auf 39 mg noch während des Fiebers, welches sogar bei der 2. Bestimmung höher war als bei der ersten. Eine Erklärung hierfür habe ich nicht finden können.

3 andere Fälle aber verloren ihre Rest-N-Steigerung bald nach der Entfieberung, trotzdem bei 2 von ihnen Zeichen erheblicher Nierenschädigung vorlagen, die bei einem sogar zur Zeit der 2. Bestimmung noch bestanden.

Schließlich will ich noch 2 Fälle erwähnen, bei denen Rest-N-Bestimmungen auch im Liquor vorgenommen wurden. Bei einem Fall von Grippemeningitis betrug der Rest-N im Blut am Tage a. m. 66 mg, der im Liquor 21 mg. Ein anderer Fall von Hirnödem wies 4 Tage a. m. im Blut 45 mg, 2 Tage a. m. im Liquor 43 mg auf. Irgendwelche Schlüsse lassen sich aus diesen Einzelbeobachtungen zweier so verschiedener Fälle natürlich nicht ziehen.

Ergebnis:

1. Bei 150 Fällen, bei denen im Verlauf einer Grippeerkrankung der Rest-N bestimmt wurde, fanden sich in 30,0% Werte, die über 45 mg lagen, während weitere 23,3% Werte zwischen 35 und 45 mg aufwiesen. Der Höchstwert betrug 157 mg.

2. Ein Einfluß der Höhe des Fiebers auf die Höhe des Rest-N ließ sich nicht nachweisen, ebensowenig ein solcher der Krankheitsdauer.

3. Eine Eindickung des Blutes als Ursache hoher Rest-N-Werte ist abzulehnen.

4. Auch erhöhter Leukocytenzerfall in den bei Grippe auftretenden Lungenveränderungen als Ursache gesteigerten Rest-N's war nicht zu beweisen.

5. Es ist demnach ein toxisch bedingter erhöhter Eiweißzerfall als Ursache der Erscheinung anzunehmen.

6. Klinisch oder anatomisch nachweisbare Nierenschädigungen lagen bei einer großen Zahl von Fällen mit hohem Rest-N nicht vor.

7. Ein Schluß auf die Prognose ist nur dann erlaubt, wenn in kurzer Zeit die Werte erheblich steigen; sie ist dann ungünstig. Einzelbeobachtungen selbst hoher Werte sind prognostisch nicht verwertbar.

8. Selbst bei Vorliegen von Nierenschädigungen sinkt die Höhe des Rest-N nach der Entfieberung ab.

Die erwähnte Ansicht Decastellos ist inzwischen durch eine Arbeit Wagners (Wien. Arch. f. inn. Med., Bd. 1, Heft 2) näher belegt worden. Entgegnung Faltas hierauf ebenda Bd. 2, Heft 1 und weitere Erwiderungen Wagners ebenda Bd. 2, Heft 3.

Literatur.

[1]) Naunyn, Berl. klin. Wochenschr. 1869, S. 42. — [2]) Rolland, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 440. 1912. — [3]) Pfannmüller, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**, 100. 1914. — [4]) Rzentkowsky, Virchows Archiv **179**, 405. 1905. — [5]) Rzentkowsky, Gaz. lekarska 1912, Nr. 16; zit. nach Zentralbl. f. Biochemie und Biophysik **14**, 413. 1912/1913. — [6]) Freund, in Krehl und Marchand, Handbuch der allgem. Pathol. **2** Bd., 1. Abtl. 1912. — [7]) Tileston und Comfort, The Arch. of internat. med. **14**, 620; zit. nach Jahresber. d. ges. Med. 1914, S. 173. — [8]) Achard und Feuillée, Compt. rend. de la soc. de biol. **72**, 1007; zit. nach Jahresber. d. ges. Med. 1912, S. 167. — [9]) Stepp, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**, 384. 1916. — [10]) Mercklen und Kudelski, Presse méd. 1919, S. 367. — [11]) Libert, Presse méd. 1917, S. 301. — [12]) Knaack, Med. Klin. 1918, S. 902. — [13]) Falta, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1868. — [14]) Decastello, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1868. — [15]) Reiche, Med. Klin. 1920, H. 44, 45 u. 48. — [16]) Feigl, Biochem. Zeitschr. **77**, 189. 1916. — [17]) Lusk, Ernährung und Stoffwechsel. Wiesbaden 1910. — [18]) Harry, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 237. 1920. — [19]) Eisleb, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 69. 1920. — [20]) Laroche und Brodin, Presse méd. 1914, S. 37.



(Aus der experimentell biologischen Abteilung des pathologischen Institutes der Universität Berlin. [Vorstand: Prof. Bickel].)

Über den Einfluß des Durstens auf den Stickstoff- und Chlor-Stoffwechsel.

Von

Dr. Käte Frankenthal.

Seitdem im Jahre 1895 Landauer die ersten exakten Untersuchungen über den Einfluß der Wasserentziehung auf den Organismus veröffentlicht hatte, ist diese Frage sehr viel ventiliert worden, ist aber bisher nicht gelungen, eine Entscheidung darüber herbeizuführen, wie sich Chlor und Stickstoff beim Dursten verhält. Die große Schwierigkeit in der Untersuchung liegt vor allem darin, daß der Organismus gegen Wasserentziehung sehr empfindlich ist. Während der Einfluß des Hungers in ziemlich langen Untersuchungsreihen sehr genau studiert worden ist, konnten sich die Durstversuche, beim Menschen wie beim Tier, immer nur über wenige Tage erstrecken. Schon nach kurzer Zeit wird das Durstgefühl sehr quälend und das Allgemeinbefinden empfindlich gestört und sehr oft wird auch die Nahrungsaufnahme verweigert. Daher sind z. B. die Versuche Dennigs, die auf 5—7 Tage ausgedehnt wurden, für die daraus gezogenen Schlußfolgerungen nicht beweisend. Seine Versuchspersonen verweigerten durchschnittlich vom vierten Tage ab die Nahrung, sodaß der Stoffwechsel unter der doppelten Einwirkung von Hunger und Durst stand.

Eine andere, nicht immer beachtete Schwierigkeit ist die, daß es gar nicht so leicht ist, ein Tier wirklich zum Dursten zu bringen, da der Wasserbedarf der Tiere sehr gering ist. So fütterte z. B. Spiegler seinen Hund mit frischem Fleisch, womit ihm täglich 150—250 ccm Wasser zugeführt wurde, so daß der Hund überhaupt nicht durstete.

Aus diesen Schwierigkeiten der Untersuchung ergibt sich die Unsicherheit der Befunde und der daraus gezogenen Schlüsse. Dennig, Spiegler, Landauer, Straub u. a. fanden im Durst und in der Nachperiode eine Vermehrung der N-Ausfuhr. Während Landauer nur im Durst einen stärkeren Eiweißzerfall annimmt und die Mehrausscheidung



in der Nachperiode auf eine Auswaschung der zurückgebliebenen Schlakken bezieht, fand Straub, daß die Mehrausscheidung von N. in der Nachperiode gerade so lange anhält, wie noch ein Wasserdefizit im Körper besteht. Sobald das beim Dursten verloren gegangene Wasser ersetzt ist, hört auch die N-Ausschwemmung auf. Er schließt daraus, daß der Eiweißzerfall in der Nachperiode noch so lange anhält, bis sich wieder normale Verhältnisse im Organismus hergestellt haben.

Eine interssante Feststellung machte Spiegler, indem er seinem Hunde am Abend des vierten Dursttages 81 ccm Urin entnahm und gesondert untersuchte. Er fand dabei das ungewöhnlich hohe spezifische Gewicht von 1088 und einen Gehalt von 16,16% Harnstoff. Demnach wäre also eine weitgehende Anhydrie des Körpers noch kein Hindernis, für die Harnstoffausspülung, und es käme im Nachversuche eine nennenswerte Schlackenausschwemmung nicht in Betracht. Gegenüber den Versuchen, die einen vermehrten Eiweißzerfall bei Wasserentziehung ergeben, steht nun auch eine stattliche Anzahl von Arbeiten, in denen dasselbe Rsultat gerade bei erhöhter Wasserzufuhr gefunden wurde.

Bei näherer Betrachtung der Durstversuche finde ich nun die Versuchergebnisse nicht immer beweisend für die daraus gezogenen Schlußfolgerungen. Sehr viel in der Literatur zitiert wird die Arbeit Dennigs als Beweis dafür, daß die N-Ausscheidung im Durst und in den darauf folgenden Trinktagen ständig zunimmt. Dennig berechnet in seinem Fall I die N-Ausschwemmung in den 6 Dursttagen 29,20 g, in den 6 Tagen der Nachperiode auf 30,09 g. Dazu ist aber zu bemerken, daß am ersten Dursttage der Harn nicht untersucht wurde und für diesen Tag als wahrscheinlich N-Gleichgewicht angenommen wurde. Aus den übrigen Versuchen Dennigs sowohl, wie aus denen Spieglers, Landauers und aus meinen, später zu besprechenden Versuchen geht aber hervor, daß gerade im Beginn der Durstperiode eine erhebliche Retention von N stattfindet. Diese Retention tritt auch bei Dennig am zweiten Versuchstage, dem ersten analysierten also, in Erscheinung. Vom vierten Tag an verweigerte die Versuchsperson die Nahrung, so daß die jetzt auftretende N-Mehrausscheidung wegen des gleichzeitigen Hungers nicht für den Durstversuch zu verwerten ist. Ein zweiter Versuch an derselben Person ergab einen viel geringeren N-Verlust. Dennig führt dies auf eine Gewöhnung an die Durstprozedur zurück. Eine Gewöhnung liegt wohl auch vor, aber das Wichtigste ist, daß das Allgemeinbefinden weniger alteriert wurde und daß die Nahrung während der ganzen Periode vollständig genommen werden konnte.

In Dennigs Fall 2 und 3 fand in den ersten 3 Dursttagen eine erhebliche Retention von N statt, und erst vom vierten Tage an, wo die Nahrung verweigert wurde, also Hunger eintrat, wurde mehr N ausgeschieden, als eingenommen wurde. Im Fall 4 wurde während der



ganzen Durstperiode N retiniert. In der Nachperiode war in den beiden Fällen, wo die Versuchspersonen nicht hungerten, die N-Ausschwemmung ganz minimal und nur in den Fällen, wo die Patienten gleichzeitig unter der Einwirkung von Hunger und Durst standen, erheblicher.

Die Schlußfolgerung, die Dennig selbst und andere Autoren aus seinen Versuchen ziehen, daß im Durst und in der Nachperiode ein ständig steigender Eiweißzerfall stattfindet, ist also nicht richtig. Mit Sicherheit geht aus seinen Versuchen nur hervor, daß in den ersten Tagen der Durstperiode N retiniert wird.

Spiegler fand in seinen eintägigen Durstversuchen am Hund einmal N-Retention und zweimal keinen Einfluß auf den Stoffwechsel. Seine Versuche sind darum nicht beweisend, weil seine Hunde ungetrocknetes Fleisch bekamen, also tatsächlich nicht dursteten. In seinen Versuchen am Menschen fand er in allen Fällen am Dursttage Retention, die noch am ersten Trinktage anhielt. Nur sein letzter Fall verhielt sich insofern anders, als in der Nachperiode eine langsame N-Ausschwemmung eintrat, die am stärksten am dritten Trinktage war. Auch aus diesen Versuchen ist also nicht zu schließen, daß im Durst oder in der Nachperiode ein stärkerer Eiweißzerfall stattfindet.

Auf Anregung von Herrn Professor Bickel, dem ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für sein freundliches Entgegenkommen ausspreche, unterzog ich nun die Frage des Stoffwechsels im Durste einer neuen Prüfung. Es handelt sich hier um folgende Fragen:

1. Findet im Durste und in der Nachperiode ein gesteigerter Eiweißzerfall statt?
2. Beruht die N-Retention, die zu Beginn der Durstperiode in Erscheinung tritt, auf mangelhafter N-Resorbtion im Darm oder auf herabgesetzter Eiweißverbrennung im Körper oder endlich auf mangelhafter N-Ausscheidung durch die Nieren?
3. Wie verhält sich der NaCl-Stoffwechsel im Durst?

Als Versuchstier diente mir ein ca. 8 kg schwerer Hund, der während der ganzen Versuchsdauer im Stoffwechselkäfig blieb und eine genau analysierte Standardkost bekam. Die Kost setzt sich zusammen aus 40 g bis zur Gewichtskonstanz getrocknetem Pferdefleisch, 30 g Reis in 60 ccm Wasser gekocht und 40 g Lebertran. Diese Kost enthielt nach zwei gut übereinstimmenden Analysen 5,66 g N und 0,29 g NaCl. Durch Zusatz von variierenden Mengen von NaCl wurde dafür gesorgt, daß der Organismus des Tieres nicht an Kochsalz verarmte. Da die Kost nur 60 ccm Wasser enthielt, bestand die Sicherheit, daß das Tier wirklich durstete. Eine so starke Wasserentziehung wurde auch nur 4 Tage lang ertragen, am fünften Tage wurde das Tier bereits elend und erbrach, so daß wieder Wasser gereicht werden mußte. Um aber doch einen Überblick über die Verhältnisse zu erlangen, wurde die Durstperiode



Tabelle I.

Datum	N-Zufuhr gr	N-Ausfuhr gr	N-Kot	N-Bilanz	N-Konz.	NaCl-Zufuhr	NaCl-Ausfuhr	NaCl-Kot	NaCl-Bilanz	NaCl-Konz.	Körpergewicht	Urinmenge ccm	Bemerkungen
19.VI.	5,66	5,915		−0,255	1,7 %	2,44	1,06		+1,38	0,3 %	7500	335	Zulage 500 ccm Wasser
20.VI.	5,66	5,33	0,31	+0,02	1 %	5,44	3,80		+1,64	0,7 %	7520	520	„ „ „
21.VI.	5,66	0,47	0,61	+4,58	0,24%	5,29	1,03		+4,26	0,54%	7480	190	keine Zulage P_2O_5 0,22 gr
22.VI.	5,66	3,25	0,61	+1,80	3,8 %	5,29	1,50		+3,79	1,76%	7060	85	
23.VI.	5,66	3,88	0,61	+1,17	3,1 %	5,29	2,34		+2,95	1,87%	6900	125	
24.VI.	5,66	4,53	0,61	+0,52	4,3 %	5,29	3,16		+2,13	3,0 %	6730	105	
25.VI.	3,10	3,70	0,61	−1,21	3,9 %	2,80	1,40		+1,40	1,47%	6560	95	Erbrochen P_2O_5 0,55 gr
26.VI.	5,66	4,86	0,66	+0,14	2 %	6,07	3,01	0,02	+3,06	1,3 %	6310	240	1300 ccm Fachinger Wasser
27.VI.	5,66	7,24	0,66	−2,24	2 %	5,89	5,02	0,02	+0,8	1,4 %	7200	350	650 „ „ P_2O_5 0,315
28.VI.	5,66	3,97	0,66	+1,03	1,5 %	5,58	4,22	0,02	+1,36	1,6 %	7300	265	250 „ „ 0.46
29.VI.	5,66	7,56	0,66	−2,56	1,7 %	5,88	7,06	0,02	−1,18	1,5 %	7210	445	750 „ „ 0,50
30.VI.	5,66	4.04	0,66	+0,96	1,5 %	5,58	1,92	0,02	+3,66	0,7 %	7290	265	250 „ „
1.VII.	5,66	5,28	0,66	−0,28	0,7 %	6,03	4,77	0,02	+1,26	0,7 %	7270	725	1000 „ „
2.VII.	5,66	4,58	0,66	+0,42	0,5 %	6,03	4,75	0,02	+1,28	0,6 %	7190	850	1000 „ „
3.VII.	5,66	4,11	0.66	+0,89	0,6 %	0,89	1,46	0,02	−0,57	0,2 %	7120	740	1000 „ „
4.VII.	5,66	4,04	0,66	+0,96	0,4 %	0,89	1,26	0,02	−0,37	0,1 %	7190	1010	1000 „ „
5.VII.	5,66	5,23	0,66	−0,23	0,6 %	0,89	1,10	0.02	−0,21	0,1 %	7160	875	1000 „ „
6.VII.	5,27	3,64	0,66	+0,97	0,4 %	0,85	1,67	0,02	−0,82	0,2 %	7150	970	1000 „ „

4mal wiederholt. Da bei den kurzen Perioden jedoch Unregelmäßigkeit in der Nahrungsaufnahme den ganzen Versuch gestört hätte, wurde dem Hund stets das ganze Futter ins Maul gestopft, was ohne Substanzverlust gut möglich war. Das Körpergewicht wurde täglich vor der Fütterung festgestellt. Der Kot wurde zwischen den einzelnen Perioden durch Carmin abgegrenzt.

Der Hund wurde zunächst mit der oben beschriebenen Diät und Wasser ad libitum ins Gleichgewicht gebracht. Dann wurde das Wasser entzogen, bis die Toleranzgrenze des Tieres erreicht war und darauf wieder Flüssigkeit gereicht, und zwar Fachinger Wasser. Wie ich an anderer Stelle nachgewiesen habe, macht in der Stoffwechselbilanz das Fachinger gegenüber gewöhnlichem Wasser keinen Unterschied.

Am ersten Dursttage tritt eine schockartige Retention von N und NaCl ein. Die Urinmenge ist deutlich vermindert. Die Harnkonzentration sowohl von N als von NaCl herabgesetzt. Erst vom zweiten Tage an macht sich ein Steigen der Urinkonzentration und eine allmählich immer stärker werdende Ausscheidung von N und NaCl bemerkbar, jedoch ist am vierten Tage das Gleichgewicht noch nicht erreicht, d. h. es besteht immer noch Retention. Am fünften Tage wird das Tier sehr elend und erbricht fast die Hälfte der Nahrung. Die NaCl-Ausscheidung zeigt dabei eine den vorhergehenden Tagen entsprechende Vermehrung, während die N-Bilanz an diesem Tage von + 0,52 auf — 1,21 sinkt. Bei dieser stärkeren N-Ausschwemmung kommt allerdings der partielle Hunger an diesem einen Tage mit in Betracht.

In den 5 Dursttagen wurden insgesamt 6,86 g N retiniert, d. h. pro Tag 1,37 g. Wenn man den letzten Tag, wo der Versuch durch das Erbrechen gestört war, nicht mitrechnet, wurden in 4 Tagen 8,07 g N, d. h. pro Tag 2,02 g retiniert. Die P_2O_5-Ausscheidung war ebenfalls gering. Jedenfalls war hier ein erhöhter Eiweißzerfall im Durste nicht nachweisbar, vielmehr war der Eiweißstoffwechesel deutlich herabgesetzt und hatte die Norm noch nicht wieder erreicht, als die Toleranz des Tieres gegen das Dursten erschöpft war.

NaCl wurde in diesem Versuche sehr reichlich gegeben, durchschnittlich 0,7 g pro kg Hund. Der Eiweiß sparende Einfluß des NaCl macht sich wohl hier auch der in N-Bilanz bemerkbar. Immerhin war der Hund im Vorversuch mit der gleichen Menge NaCl im N-Gleichgewicht. Das NaCl-Gleichgewicht war in der Vorperiode nicht ganz erreicht. Am 20. 6. wurden noch 1,64 g NaCl retiniert. Dieses Niveau wird im Durst am vierten bis fünften Tag wieder erreicht. Während der 5 Dursttage wurden insgesamt 14,53 g NaCl retiniert, d. h. pro Tag 2,91 g.

Das Blut wurde in der Vorperiode zu Beginn und am Ende der Durstperiode untersucht. Der NaCl-Gehalt betrug stets 0,45—0,50%. Das retinierte NaCl kommt also im Blutspiegel nicht zur Geltung, sondern



wird in den Geweben angelagert, was mit der Beobachtung Bickels über NaCl-Retention im Wüstenklima übereinstimmt.

Die Urinmenge ist gegen die Vorperiode erheblich vermindert. Trotzdem übersteigt aber die Menge des durch die Nieren ausgeschiedenen Wassers die des mit der Nahrung zugeführten. Das Verhältnis Nahrungswasser: Urin stellt sich wie 100 : 200. Es findet also eine starke Austrocknung der Gewebe statt. Der Gewichtsverlust beträgt im ganzen 1176 g, das sind 15,7 % des Anfangsgewichtes.

Die Ausnützung der Nahrung ist in diesem Versuche gut. Die im Kot enthaltene N-Menge entspricht vollkommen der in der nachfolgenden Trinkperiode. Am ersten Dursttage wurde der Kot gesondert untersucht und hatte nur einen Gehalt von 0,1 g N. Die Resorption aus dem Darme war also zu Beginn der Durstzeit vollkommen intakt und nahm bei fortschreitender Austrocknung etwas ab. Keineswegs ist also die starke Retention am ersten Tage auf eine schlechte Ausnützung der Nahrung zu beziehen.

Vom 26. 6. an bekam der Hund wieder reichlich Flüssigkeit und zwar trank er am ersten Tage 1300 ccm Fachinger Wasser. Trotzdem wurden an diesem Tage nur 240 ccm Urin entleert. Das Körpergewicht stieg in diesen 24 Stunden um 890 g. Es wurden also, bereits am ersten Trinktage, das ganze in der Durstperiode entstandene Wasserdefizit ersetzt und wieder normale Verhältnisse im Organismus hergestellt. An diesem Tage war die N-Bilanz im Gleichgewicht, es trat kein stärkerer N-Verlust auf, aus dem auf einen erhöhten Eiweißzerfall zu schließen wäre.

Die NaCl-Zufuhr wurde, entsprechend dem Salzgehalt des Fachinger Wassers, noch höher, so daß das Tier an dem Tage ca. 1 g NaCl pro kg Körpergewicht bekam. Die Retention war, bei gleichbleibender Konzentration, größer, als in den letzten Dursttagen. Am zweiten und vierten Tage trank der Hund 650 resp. 750 ccm Fachinger Wasser. An diesen beiden Tagen trat eine kräftige Ausschwemmung von N auf. Die P_2O_5 Ausfuhr war dabei nicht erhöht. Am dritten und fünften Tage trank das Tier nur je 250 ccm Fachinger Wasser, was wohl für seinen Bedarf ausreichte, aber keinen Überschuß an Spülwasser bot. An diesen Tagen wurde N in mäßiger Menge (1,03—0,96 g) retiniert. Diese Retention blieb in der Folge bestehen, während vor der Durstperiode vollständiges Gleichgewicht erzielt war.

Es ist also in der Nachperiode, so wenig wie im Durste, ein größerer Eiweißzerfall nachweisbar, vielmehr erscheint der Eiweißstoffwechsel durch die vorangegangene Durstperiode deutlich herabgesetzt.

Die starke N-Ausscheidung am zweiten und vierten Trinktage ist ohne Zweifel auf eine N-Ausschwemmung von im Durste retinierten Schlacken zu beziehen. Wenn man, wie z. B. Dennig, einen stärkeren Eiweißzerfall annehmen wollte, so müßte der gerade am dritten und fünf-



ten Tage, wo wieder eine relative Wasserentziehung stattfand, besonders deutlich sein. Das ist aber nicht der Fall, vielmehr ist an diesen Tagen die N-Retention schon auf der Höhe, auf der sie sich später überhaupt hält.

Vom sechsten Tage an wird Fachinger Wasser dauernd in der hohen Menge von 1000 ccm gegeben. Da aber die aus der Durstzeit vorhandenen Schlacken schon in den ersten Tagen ausgespült sind und ein vermehrter Eiweißzerfall offenbar nicht stattfindet, tritt auch keine Mehrausscheidung von N zu Tage.

Die Gesamt-N-Bilanz dieser Periode schließt mit einer Retention von + 0,06 g N ab, sie ist also im Gleichgewicht. Läßt man den ersten, zweiten und den vierten Tag, die zum Ersatz des Wasserdefizits und zur Herausbeförderung der aus der Vorperiode zurückgebliebenen Schlacken benutzt wurden, aus der Berechnung fort, so ergibt sich in 8 Tagen eine Retention von 4,72 g N, d. h. eine tägliche Retention von 0,59 g N. Von einem vermehrten Eiweißzerfall kann hier keine Rede sein.

NaCl wurde, trotz der hohen Flüssigkeitszufuhr und trotzdem der Organismus in der Vorperiode bereits stark mit NaCl angereichert war, in demselben Maße retiniert, wie im Durste. Erst als eine erhebliche Verminderung der NaCl-Zufuhr einsetzte, und zwar auf im Mittel 0,1 g NaCl pro kg Hund, trat eine langsame Ausschwemmung ein. Für eine Reinigung des Organismus von Kochsalz ist also nicht die Flüssigkeitszufuhr, sondern lediglich die Diät maßgebend.

In der N-Kurve machte sich der Wechsel in der NaCl Ernährung nicht bemerkbar.

Nachdem das Tier 11 Tage hindurch Flüssigkeit bekommen hatte, folgte eine zweite Periode der Wasserentziehung, an die wieder eine Trinkperiode angeschlossen wurde. Es wurde diesmal Niederselterser Wasser gegeben, das, wie ich ebenfalls an anderer Stelle nachgewiesen habe, ebenso wie das Fachinger Wasser, in der Stoffwechselbilanz keinen Unterschied gegen gewöhnliches Wasser macht.

Tabelle II.

Datum	N-Zufuhr in gr	N-Ausfuhr in g	N-Kot	N-Bilanz	N-Konz. in %	NaCl-Zufuhr	NaCl-Ausfuhr	NaCl-Kot	NaCl-Bilanz	NaCl-Konz. in %	Körpergew. in g	Urinmenge in ccm	Bemerkungen
7. VII.	5,66	2,93	0,98	+ 1,75	2,7	0,29	0,32	0,05	– 0,08	0,3	6900	110	Keine Zulage
8. VII.	5,66	2,13	0,98	+ 2,55	2,2	0,29	0,26	0,05	– 0,02	0,3	6760	95	
9. VII.	5,66	3,48	0,98	+ 1,20	4,1	0,29	0,36	0,05	– 0,12	0,4	6630	85	
10. VII.	5,66	4,23	0,98	+ 0,45	4,4	0,29	0,32	0,05	– 0,08	0,3	6650	95	P_2O_5 1,298
11. VII.	5,66	4,85	0,88	– 0,07	2,4	2,75	0,38	0,03	+ 2,34	0,2	6420	200	1000 ccm Selters
12. VII.	5,66	3,74	0,88	+ 1,04	0,4	2,75	3,25	0,03	– 0,59	0,4	7150	860	
13. VII.	5,66	3,66	0,88	+ 1,12	0,4	2,75	2,34	0,03	+ 0,38	0,3	7110	875	
14. VII.	5,66	2,98	0,88	+ 1,80	0,3	2,75	3,06	0,03	– 0,34	0,3	7100	905	
15. VII.	5,66	3,24	0,88	+ 1,54	0,3	2,75	2,89	0,03	– 0,17	0,3	7070	930	



Die Tabelle stimmt im wesentlichen mit der des ersten Durstversuchs überein, nur ist der Effekt nicht mehr so stark, wie das erste Mal. Der Organismus scheint sich an die Durstproprozedur gewöhnt zu haben was ja auch Dennig in seinen Versuchen beobachtet hat. Die Retention von N steigt zwar auch sofort, der Schock am ersten Tage fehlt aber und das Maximum der Retention ist erst am zweiten Tage erreicht. In den beiden folgenden Tagen steigt die Ausscheidung wieder so weit an, daß sie die Werte der letzten Tage der vorangegangenen Trinkperiode erreicht. Die N-Konzentration des Urins steigt ebenfalls sofort an und erreicht ihr Maximum in den letzten Tagen, wo mit dem spärlichen Urin wieder die normale N-Menge ausgeschieden wird. Auch hier also anfängliche Retention von N und allmähliche Anpassung des Organismus an den Durstzustand, aber kein gesteigerter Eiweißzerfall. In den vier Dursttagen wurden insgesamt 5,96 g N retiniert, d. h. durchschnittlich täglich 1,49 g NaCl-Zulage wurde in diesem Versuche nicht gegeben, so daß der Hund die sehr geringe Zufuhr von 0,04 g pro kg Körpergewicht hatte. Das Fortfallen des Eiweiß sparenden NaCl hat wohl im Verein mit der Gewöhnung an den geringeren Ausschlägen der N-Bilanz mitgewirkt.

Die NaCl-Kurve selbst unterscheidet sich in nichts von der während der letzten Trinktage gefundenen, wo auch schon knappe NaCl-Zufuhr stattfand. Bei gleichbleibend niedriger Konzentration wird während der ganzen Durstperiode täglich etwas NaCl mehr ausgeschieden, als zugeführt. Die Gesamtausschwemmung in den 4 Tagen beläuft sich auf 0,32 g NaCl, es wurde also durchschnittlich täglich 0,08 g NaCl vom Körper abgegeben.

Die Urinmenge ist noch stärker vermindert als im ersten Durstversuch. Es ist also auch insofern eine Gewöhnung zu konstatieren, als die Austrocknung der Gewebe nicht mehr so weit geht. Der Wasserausscheidungsquotient (Nahrungswasser : Urinmenge) ist 100 : 160, gegen 100 : 210 in 4 Tage der ersten Durstperiode.

Der Gesamtgewichtsverlust in den 4 Tagen beträgt 480 g, das sind 6,95% des Anfangsgewichts gegen 12,29% in 4 Tagen der ersten Durstperiode. Auch hier also eine Gewöhnung an den Durstzustand.

Die Nahrungsausnützung ist schlechter als im ersten Versuch, zeigt aber gegen die nachfolgende Trinkperiode keinen wesentlichen Unterschied.

Vom 11. 7. bis 15. 7. bekam der Hund täglich 1000 ccm Niederselterser Wasser. Am ersten Trinktage betrug die ausgeschiedene Urinmenge nur 200 ccm, während das Körpergewicht um 730 g tieg. Der ganze Verlust des Körpers wurde also sofort ersetzt. Die dem Nahrungswasser entsprechende Urinmenge wurde vom zweiten Tage an produziert.

Die N-Bilanz betrug am ersten Tag — 0,07 g, der Hund war also



im Gleichgewicht. Da er aber schon seit dem ersten Durstversuche etwa 1 g N täglich retinierte, so waren in der ausgeschiedenen N-Menge dieses Tages sicherlich Schlacken vorhanden, die aus den vorhergehenden Dursttagen stammten. Vom zweiten Tage an wurde N retiniert und und zwar noch etwas mehr, als in der vorigen Trinkperiode. Die durchschnittliche tägliche Retention betrug 1,10 g; wenn man den ersten Tag, wo der Schlacken N mit in der Bilanz erscheint, außer Rechnung setzt, erhöht sich die tägliche Retention auf 1,38 g.

Die N-Konzentration fiel steil ab und hatte am zweiten Tage den niedrigen Wert von 0,4% erreicht, der ziemlich gleichmäßig bis zum Schluß dieser Periode erhalten blieb. Es weist also auch hier im Durst und in der Nachperiode nichts auf einen stärkeren Eiweißzerfall hin. Vielmehr bestätigt sich die erste Beobachtung, daß die Eiweißverbrennung durch das Dursten geschädigt wird.

Die NaCl-Zufuhr wurde durch den Salzgehalt der 1000 ccm Niederselterser Wasser auf 2,75 g NaCl erhöht. Am ersten Trinktage wurde die negative NaCl-Bilanz plötzlich stark positiv, in den folgenden Tagen pendelt sie um die 0-Linie. Durchschnittlich besteht in den 5 Tagen eine Retention von 0,33 g NaCl p. d.

Etwas Ähnliches haben Borelli und Girardi beobachtet. Sie fanden, daß bei knapper Wasser- und NaCl-Zufuhr der Körper die Fähigkeit verliert, NaCl auszuscheiden. Erhöht man dann die Wasserzufuhr, so wird NaCl doch noch von dem salzarm ernährten Körper retiniert.

Die erste Beobachtung konnte ich nicht bestätigen. Bei sehr knapper Wasser- und NaCl-Ernährung schied der Körper noch immer NaCl im Überschuß aus. Wird dann die Zufuhr erhöht, so tritt allerdings am ersten Tage eine Retention ein. In den letzten Tagen war der Hund auch NaCl-arm ernährt worden, aber trotzdem kann man nicht sagen, daß der Organismus an NaCl verarmt war. Im ersten Versuche hatte er sich ja so stark mit NaCl angereichert, daß die während der NaCl-Entziehung ausgeschwemmte Menge dagegen gar nicht in Betracht kommt. Die Retentionszacke am ersten Trinktage war auch im vorigen Versuche vorhanden, wo reichlich NaCl gegeben wurde. Die NaCl-arme Ernährung ist jedenfalls nicht nötig, um eine Retention am ersten Trinktage hervorzurufen. Vielmehr scheint der Organismus seinen physiologischen Salzgehalt festzuhalten, indem er so große Wassermengen, wie sie am Tage nach dem Dursten in Betracht kommen, nicht ohne NaCl retiniert.

Nachdem sich in den letzten Tagen keine größeren Ausschläge in den Bilanz- und Konzentrationskurven mehr zeigten, wurde eine dritte Durstperiode angeschlossen. Um zu prüfen, wie weit die Ausscheidung von N-Schlacken beim Dursten gestört ist, wurde am zweiten und drit-

ten Versuchstage je 10 g Harnstoff, entsprechend 4,67 g N, zugelegt. Das Dursten konnte diesmal auf 5 Tage ausgedehnt werden, ohne daß eine Störung eintrat. In der Nachperiode wurde wieder, wie im ersten Versuche, Fachinger Wasser gegeben, und zwar in der Menge von 1000 ccm pro Tag. Zu Vergleichsversuchen wurde auch hier am zweiten und dritten Versuchstage je 10 g Harnstoff zugelegt.

Tabelle III.

Datum	N-Zufuhr in g	N-Ausfuhr in g	N-Kot in g	N-Bilanz	N-Konz. in %	NaCl-Zufuhr in g	NaCl-Ausfuhr in g	NaCl-Bilanz	NaCl-Konz. in %	Körpergew. in g	Urinmenge in ccm	NaCl-Kot	Bemerkungen
16. VII.	5,66	3,10	1,52	+1,07	2,4	0,29	0,91	−0,7	0,7	7040	130	0,08	Keine Zulage
17. VII.	10,33	6,03	1,52	+2,78	3,2	0,29	1,03	−0,82	0,5	6850	190	0,08	
18. VII.	10,33	6,94	1,52	+1,87	4,0	0,29	0,62	−0,41	0,4	6620	170	0,08	
19. VII.	5,66	4,48	1,52	−0,34	5,3	0,29	0,36	−0,15	0,3	6470	85	0,08	
20. VII.	5,66	4,55	1,52	−0,41	4,5	0,29	0,29	−0,03	0,3	6350	100	0,08	
21. VII.	5,83[1])	5,77	0,23	+0,48	1,4	0,79	0,54	+0,2	0,3	6210	365	0,05	1000 ccm Fachinger
22. VII.	10,50	8,15	0,23	+2,12	0,8	3,09	8,82	−5,78	0,7	6820	965	0,05	
23. VII.	10,50	8,92	0,23	+1,35	1,5	2,49	3,63	−1,19	0,6	6700	605	0,05	
24. VII.	5,83	4,62	0,23	+0,98	0,6	2,49	1,85	−0,57	0,3	6890	775	0,05	
25. VII.	5,83	3,79	0,23	+1,81	0,4	0,79	1,21	−0,47	0,1	6940	975	0,05	
26. VII.	5,83	3,68	0,23	+1,92	0,4	0,79	0,75	−0,21	0,1	6900	880	0,05	

Hier tritt die Gewöhnung noch stärker zu Tage, als im vorigen Durstversuch. Am ersten Tage ist in der Bilanz überhaupt kein Effekt des Durstens zu bemerken. Sehr in die Augen fallend ist dagegen die schlechte Ausnützung der Nahrung, deren Anfänge sich ja schon im vorigen Durstversuche zeigten. Es werden jetzt mit dem Kot täglich 1,52 g N ausgeschieden, so daß nur 4,14 g N von der Nahrung resorbiert werden. Der am zweiten und dritten Tage zugeführte Harnstoff wird größtenteils sofort unter deutlichem Ansteigen der Diurese ausgeschieden, der Rest an beiden folgenden Tagen. Am ersten Dursttage wurden 1,04 g N retiniert, an den beiden Tagen der Harnstoffzulage und den beiden darauf folgenden Tagen im Mittel 0,98 g p.d. Der Organismus hat sich also, trotz der durch die Harnstoffdiurese besonders weitgehenden Anhydrie, vollkommen der mit der Nahrung zugeführten Schlacken entledigt. Der Wasserausscheidungsquotient war 100 : 225. Die Austrocknung ging also dank diuretischer Harnstoffwirkung sehr weit.

NaCl wurde wieder bei knapper Zufuhr ausgeschwemmt, und zwar in den Mengen von durchschnittlich 0,44 g p. d.

An Körpergewicht verlor der Hund in den 5 Tagen 830 g, das ist 11,79% des Angangsgewichtes. Trotz der künstlichen Diurese ist also der Gewichtsverlust nicht so stark, wie bei der ersten Durstperiode.

Am sechsten Tage wurden 1000 ccm Fachinger Wasser gegeben.

[1]) Die Änderung in der N-Zufuhr ist durch einen neuen Fleischvorrat bedingt.



An diesem Tage nahm das Körpergewicht um 610 g zu, während die ausgeschiedene Urinmenge noch gering war.

Die am zweiten und dritten Tage zugeführte N-Schlacke wurde größtenteils sofort ausgeschieden. Am nächsten Tage ist die Retention geringer, als an den folgenden Tagen, es wird also noch ein Rest der Schlacke ausgespült. Im ganzen wurden in dieser Periode durchschnittlich täglich 1,44 g N retiniert, also mehr, als in den vorhergehenden Dursttagen. Dabei kommt aber in Betracht, daß hier im Gegensatz zu den vorhergehenden Tagen, die Ausnützung der Nahrung sehr gut war. Es wurden durchschnittlich täglich nur 0,23 g N im Kot ausgeschieden, gegen 1,52 g im Durst. Es ist also aus der relativ stärkeren Ausscheidung im Durst nicht zu schließen, daß die Schlacken besser herausgebracht wurden. Vergleicht man die Zahlen des aus der Nahrung resorbierten und durch die Nieren ausgeschiedenen Stickstoffs, so ergibt sich, daß in den 5 Dursttagen 30,89 g N resorbiert und 25,10 g durch die Nieren ausgeschieden wurden, während in den 5 ersten Trinktagen 37,34 g N resorbiert und 30,65 g durch die Nieren ausgeschieden wurden, d. h., es wurden beim Dursten 81%, beim Trinken 83% des resorbierten Stickstoffes ausgeschieden, so daß die stärkere Retention beim Trinken nur scheinbar war. Das Wesentliche ist, daß beim Durste ein beträchtlicher Teil des zugeführten Stickstoffes gar nicht in den Kreislauf kam. Eine vielleicht stattgefundene, geringe Erhöhung des Eiweißzerfalls wäre dann auf den partiellen Hunger zurückzuführen. Bei der NaCl-Kurve findet man am ersten Trinktage wieder die bekannte Retention, verbunden mit einer starken Wasserretention. Am zweiten und dritten Tage wird die NaCl-Zufuhr erhöht und gleichzeitig Harnstoff zugelegt. An diesen Tagen wird nun plötzlich eine erhebliche Menge von NaCl ausgeschwemmt. Es macht den Eindruck, als hätten die Nieren durch die doppelte Belastung mit Harnstoff und NaCl eine Art Kochsalzstoß bekommen. Jedenfalls ist die Ansicht von Borelli und Girardi, daß

Tabelle IV.

Datum	N-Zufuhr in g	N-Ausfuhr in g	N-Kot in g	N-Bilanz	N-Konz. in %	NaCl-Zufuhr in g	NaCl-Ausfuhr in g	NaCl-Kot	NaCl-Bilanz	NaCl-Kanz. in %	Körpergew. in g	Urinmenge in ccm	Bemerkungen
27. VII.	5,83	2,40	1,26	+2,17	1,3	2,49	1,49	0,08	+0,92	0,8	6900	185	Keine Zulage
28. VII.	5,83	2,40	1,26	+2,17	1,9	2,49	1,98	0,08	+0,43	1,6	6660	125	
29. VII.	5,83	2,33	1,26	+2.24	2,1	2,49	1,47	0,08	+1,0	1,3	6520	110	
30. VII.	10,50	5,25	1,26	+3,99	2,6	5,19	2,80	0,08	+2,31	1,4	6400	200	
31. VII.	1,64	2,65	1,26	-2,27	2,5	3,79	3,43	0,08	+0,28	3,3	6150	105	Erbrechen
1. VIII.	5,83	2,03	0,74	+3,06	2,0	0,19	0,69	0,03	-0,53	0,7	5850	100	1000 ccm Aq.
2. VIII.	5,83	3,90	0,74	+1,19	1,2	0,19	0,83	0,03	-0,67	0,25	6200	830	[dest.
3. VIII.	10,50	7,83	0,74	+1,93	0,85	0,19	1,07	0,03	-0,91	0,1	6730	900	
4. VIII.	10.50	7,50	0,74	+2,26	0,74	5,19	4,60	0,03	+0,56	0,45	6760	1050	
5. VIII.	5,83	2,97	0,74	+2,12	1,0	5,19	3,81	0,03	+1,35	1,3	6550	295	
6. VIII.	5,83	3,79	0,74	+1,30	0,4	5,19	5,61	0,03	-0,45	0,7	6800	850	



die Nieren bei knapper NaCl- und Wasserzufuhr die Fähigkeit verlieren, NaCl auszuscheiden, nicht zutreffend.

Vom 27. 7. bis 6. 8. wurde ein dem letzten analogen Versuch angestellt, wobei in der Nachperiode destilliertes Wasser gegeben wurde.

Die Kurven zeigen keine wesentliche Differenz gegen die des vorigen Versuches. Die Gewöhnung an den Durstzustand ist so weit gediehen, daß größere Ausschläge in der Stoffwechselbilanz nicht mehr auftreten, nur die Resorbtion der Nahrung wird durch das häufige Dursten empfindlich gestört.

Harnstoff wurde am vierten Tage zugelegt und gleich zum größten Teile ausgeschieden. Am fünften Tage wurde der größte Teil der Nahrung erbrochen, so daß die an diesem Tage sichtbare starke Unterbilanz der N-Kurve nicht eindeutig ist; immerhin ist anzunehmen, daß der Rest der Schlacke, wie im vorigen Versuche, herausbefördert worden ist. Ebenfalls am viereten Dursttage wurde der Nahrung 3 g NaCl zugelegt. Etwa die Hälfte dieser Zulage wurde am selben Tage ausgeschieden. Der nächste Tag ist durch das Erbrechen nicht genau zu bewerten. Es wurde aber bei verminderter Zufuhr noch mehr NaCl abgegeben, als am vorigen Tage, sodaß sicher der Rest der Zulage ausgeschieden wurde. Das deckt sich auch mit einer Beobachtung von Borelli und Girardi, die die Ausscheidung NaCl-Zulage stets am nächsten Tage stärker fanden, als am Tage der Zufuhr.

In der anschließenden Trinkperiode wurde von Anfang an ziemlich viel N retiniert. Die am dritten und vierten Versuchstage zugelegte Harnstoffmenge wurde fast vollständig am gleichen Tage ausgeschieden.

Die Gesamt-NaCl-Zufuhr wurde am ersten Trinktage auf 0,19 g herabgesetzt. Infolge davon konnte, trotz der starken Wasserretention, kein NaCl retiniert werden, vielmehr trat eine geringe Ausschwemmung ein. Die absolut ausgeschiedene NaCl-Menge ist aber viel kleiner, als an den vorhergehenden Tagen. Die vom vierten Tage an gereichte NaCl-Zulage von 5 g wurde am selben Tage vollständig ausgeschieden.

Zusammenfassend geht aus meinen Versuchen hervor:

1. Wasserentziehung bedingt keine Erhöhung des Eiweißzerfalls. Vielmehr tritt im Beginne der Durstperiode eine deutliche Herabsetzung des N-Stoffwechsels zu Tage, d. h. es werden sowohl Schlacken retiniert, als auch die Eiweißverbrennung herabgesetzt. Bei mehrfacher rascher Wiederholung der Durstperiode gewöhnt sich der Organismus an die Prozedur und die Ausschläge in der Stoffwechselbilanz werden immer geringer, d. h. die N-Retention nimmt immer mehr ab.

2. Durch wiederholtes Dursten wird die Resorbtion im Darm geschädigt. Die Ausnützung der Nahrung wird immer schlechter.

3. Die Herausbeförderung der N-Schlacken erfolgt mit wenig Aus-



nahmen, auch bei weitgehender Anhydrie des Körpers in ausreichender Weise schon während der Durstperiode.

4. In der Nachperiode ist ebenfalls kein stärkerer Eiweißzerfall erkenntlich. Die an einzelnen Tagen auftretende stärkere Ausscheidung von N ist auf eine Auswaschung von im Körper vorhandenen Schlacken zu beziehen, da bei dem kleinen Versuchstiere die Menge von 1000 ccm Flüssigkeit eine kräftige Durchspülung des Körpers bedeutet.

5. Die NaCl-Ausscheidung richtet sich nicht nach der zugeführten Flüssigkeit, sondern lediglich nach der Diät. Bei knapper NaCl-Zufuhr schwemmt der Körper beim Dursten wie in der Trinkperiode Salz aus, bei reichlicher NaCl-Zufuhr besteht Neigung zur Retention. Bei längerer Dauer einer Durstperiode mit reichlicher NaCl-Zufuhr wird die tägliche Retention allmählich immer geringer. Mit einer größeren Wassermenge wird stets auch NaCl retiniert.

Diese Ergebnisse stehen in schroffem Gegensatz zu den Ergebnissen Straubs, der unter ganz anologen Bedingungen arbeitete. Straubs Hund befand sich im Vorversuche im N-Gleichgewicht oder im Stadium der Retention und wurde im Durst und in der Nachperiode in negative N-Bilanz versetzt.

Der Gegensatz ist vorläufig nicht überbrückbar. Möglich ist es, daß die Durstwirkung nicht einheitlich ist. Ebenso wie dasselbe Individuum in verschiedenen Durstperioden etwas verschieden reagierte, muß man vorläufig annehmen, daß auch verschiedene Individuen der gleichen Art verschiedene Reaktionen auf den Durst zeigen können.

Literatur.

[1]) Landauer, Beiträge zur Rolle des Wassers im Organismus. Ungar. Arch. f. Med., **3**. 1895. — [2]) Dennig, Bedeutung der Wasserzufuhr f. d. Stoffwechsel und die Ernährung des Menschen. Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therap., **11**, 281. 1898. — [3]) Spiegler, Über den Stoffwechsel bei Wasserentziehung. Zeitschr. f. Biol., **41**, 239. 1901. — [4]) Straub, Zeitschr. f. Biol., **38**. 1899. — [5]) Borelli und Girardi, Kochsalz und Wasserwechsel beim Gesunden. Arch. f. klin. Med., **116**, 206. — [6]) Bickel, Über die Bedeutung der Mineralwasserzufuhr beim Aufenthalt in trockenen Klimaten mit besonderer Berücksichtigung der Nierenkranken. Berl. klin. Wochen schrift 1916, Nr. 26. — [7]) Bickel, Wüstenklima — Durst — Kochsalzstoffwechsel. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **227**. 1920. — [8]) Müller, Über den Durst und die Durstempfindung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 5.



(Aus der I. inneren Abteilung [Geheim. San.-Rat Prof. Dr. L. Kuttner] und dem bakteriologischen Institut [Dr. Kurt Meyer] des Rudolf Virchow-Krankenhauses, Berlin.)

Über Bakterienbefunde im Duodenalsaft von Gesunden und Kranken.

Von

Bruno Hoefert.

Gegenüber der zahlreichen Literatur, die sich mit Fermentuntersuchungen des Duodenalsaftes zwecks Pankreasfunktionsprüfung befaßt*), finden sich — auch seit Bekanntwerden der Einhornschen Duodenalsonde — nur wenige Angaben über bakteriologische Untersuchungen am Duodenalsaft. Am meisten ist noch über den Typhusbazillen-Nachweis zur Feststellung von Bazillenträgern gearbeitet worden.

Weber[1]) versuchte 1908 mit Hilfe des Boldyreff-Volhardschen Ölfrühstücks den Typhusbacillennachweis in der Galle bei negativem Ausfall der Stuhlproben. Purjesz[2]) konnte 1914 mit der Sonde bei 20 Rekonvaleszenten (darunter 15 sicheren Typhen) 8 mal die Bacillen nachweisen. Danach haben sich mit dieser Frage Stepp[3, 4]), Retzlaff[5]), Bossert und Leichtentritt[6]) und sehr eingehend Küster und v. Holtum[7]) beschäftigt. Stepp[4]) bringt 1918 eine Verbesserung des Verfahrens, indem er auf Grund der Arbeiten Ellingers[8]) und der ausgedehnten Tierexperimente Rosts[9]) eine Entleerung der Gallenblase, in der ja hauptsächlich die Typhusbacillen wuchern, durch Einspritzung von 30 ccm einer 5 proz. Wittepeptonlösung ins Duodenum erzielte.

Diese Untersuchungen sind ohne Angaben über die Sterilität des Verfahrens und ohne Berücksichtigung der sonstigen Bakterienflora mitgeteilt. Für letztere finden sich nur Angaben in der Arbeit von Küster und v. Holtum in einem Protokoll über 29 Fälle. Am häufigsten war Bacterium coli gewachsen, dann Kokken und Proteus. 5 mal war der Duodenalsaft steril. Anhaltspunkte zur Beurteilung des sonstigen Gesundheitszustandes des Magendarms und der Gallenwege dieser Patienten sind leider nicht gegeben.

In Fällen von Cholelithiasis und Cholecystitis untersuchte Petry[10]) 1911 mit der Ölmethode die Galle, nur mikroskopisch auf Zellen und Konkremente, um Anhaltspunkte zur Beurteilung unklarer Schmerzattacken in der Oberbauchgegend zu gewinnen.

Untersuchungen, die die Bakterienflora im allgemeinen berücksichtigen, stellte Kiralyfi[11]) an dem noch mit der Regurgitationsmethode gewonnenen Duodenalsaft an. Zum Zwecke der Sterilität mußte er umständliche Maßnahmen

*) Zusammenfassung bei Grassmann, Arch. f. Verdauungskrankh. 1917.



treffen. Gleichwohl sind diese, wie er angibt, nicht zuverlässig. Denn es kann nur schwer gelingen, durch Spülungen des Magens die dort bei herabgesetzter oder fehlender Salzsäure reichlich wuchernden Bakterien zu entfernen, welche dann in den auf das Öl regurgitierenden Duodenalsaft übergehen. Wertvoller sind die Mitteilungen Grassmanns[12]) über seine bei Gelegenheit von Fermentbestimmungen erhobenen bakteriologischen Befunde. Er wandte eine Technik an, bei der die eingeführte Sonde während der Nacht liegen blieb, bevor zur Saftentnahme geschritten wurde. Dadurch war naturgemäß reichlich Gelegenheit zu sekundärer Infektion gegeben. Seine Befunde sollen, ebenso wie die Kiralyfis, unten behandelt werden.

Es erschien somit wünschenswert, unter Anwendung einer geeigneten Technik möglichst steril entnommenen Duodenalsaft bakteriologisch zu untersuchen und zunächst zu erkunden, ob sich eine Einheitlichkeit des Befundes bei Gesunden feststellen ließe, und weiterhin zu prüfen, welche Veränderungen diese bei bestimmten Zuständen oder Erkrankungen erführe. In Betracht kamen dabei zunächst gewisse pathologische Verhältnisse von seiten des Magens und der Gallenwege, da nach den bisherigen experimentellen Untersuchungen sowie Operations- und Leichenbefunden die Azidität des Magens für das Aufkommen einer Duodenalflora maßgebend sein sollte, und bei Erkrankungen der Gallenwege mit und ohne Ikterus dem Galleinfekt große Bedeutung beigemessen wird.

Auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Kuttner habe ich deswegen auf der I. inneren Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses 85 derartige Untersuchungen vorgenommen. Davon konnten 64 so durchgeführt werden, daß sie den an Sterilität gestellten Anforderungen genügten; sie sind hier zu Tabellen zusammengestellt.

Bei der Einführung der Sonde ins Duodenum*) hielt ich mich am meisten an die Methode von Küster und v. Holtum[7]). Ich verwendete dünne Schläuche mit engem Lumen und verhältnismäßig großer Wandstärke. Die durchlöcherte Metallolive wog 2 g.

Zum Sterilisieren wurden die Sonden, da der Gummi öfteres Auskochen nicht verträgt, kräftig mit einer 1‰ Sublimatlösung durchspült und darin für 2 Stunden belassen. Dann gelangten sie in ein größeres Deckelgefäß, das mit seinem Wasser 10 Minuten gekocht hatte. Darin lagen sie bis zur Verwendung etwa 10 Stunden.

Unmittelbar vor dem Einlegen, das gewöhnlich 7 Uhr morgens erfolgte, wurden die Sonden mit sterilem Wasser durchgespült, ihr freies Ende in ein steriles Reagensrohr versenkt und dieses mit sterilem Wattepfropf so fest geschlossen, daß das Lumen komprimiert war und so möglichst Eindringen von Saft bei der Magenpassage verhindert würde.

Der Pat. hatte seit 12 Stunden keinerlei Nahrung zu sich genommen und spülte 10 Minuten lang Mund und Rachen mit einer Lösung von Wasserstoffsuperoxyd. Dann bog er im Sitzen oder Liegen den Kopf stark zurück, öffnete weit den Mund und wurde aufgefordert „A“ zu sagen. Das Senken des Zungengrundes wurde benutzt, um den Sondenknopf frei auf die hintere Rachenwand fallen zu lassen.

*) Über Sondentechnik vgl. Literatur Nr. 7 und 12—21.



In dem Moment, in dem jetzt der Würgreflex auftreten mußte, wurde energisch zum Schlucken aufgefordert und die Sonde glitt ein Stück kräftig hinunter.

Nun wurde nach der erwähnten Methode weiter verfahren.

Zur Saftentnahme wurde das steril erhaltene Schlauchende mit einer Pinzette über den Ansatz einer ausgekochten Rekordspritze gestreift und angesogen.

Verwendet wurde immer erst die letzte aus einer Reihe hintereinander völlig klar in die Spritze fließender Portionen. Dadurch sollte auch erst eine gewisse Spülung und Entfernung bzw. starke Verdünnung etwaiger Verunreinigungen aus dem Magen erzielt werden.

Die Untersuchung des Saftes nahm ich auf der bakteriologischen Abteilung unseres Krankenhauses (Abteilungsvorsteher Dr. Kurt Meyer) vor. Etwa 6 bis 8 ccm wurden unter sterilen Bedingungen kräftig zentrifugiert. Vom Bodensatz wurden mikroskopische Ausstrichpräparate angefertigt und je 2—3 Platinösen auf eine Endo- und eine Blutagarplatte bisweilen daneben auch auf andere Nährboden verimpft. Die aufgegangenen Kolonien wurden nach 24 Stunden Brutschrankaufenthalt bei 37° in der üblichen Weise identifiziert. Nach 48 Stunden wurden die Platten nochmals auf neues Wachstum untersucht. Außer in den ersten Fällen wurde von jedem Saft ein Esbachröhrchen zur Bestimmung des Eiweißgehaltes angesetzt.

Die mit Fuchsin oder Methylenblau und nach Gram gefärbten direkten Ausstrichpräparate waren für die Befunde kaum verwertbar. Denn im mikroskopischen Bilde sah man oft viele Bakterien, von denen dann in den Kulturen nichts anging. Vielleicht waren für einen Teil dieser Keime nur auf unseren Nährböden nicht die geeigneten Kulturbedingungen gegeben, doch wird durch diese Einschränkung die Bedeutung unserer Befunde nicht wesentlich beeinflußt.

Andererseits aber traten mit wenigen Ausnahmen gerade die Keime, die auf den Platten wuchsen, nur wenig oder gar nicht in Erscheinung.

Wenn wir die Ergebnisse der Kultur betrachten und dabei zunächst die Fälle außer acht lassen, bei denen irgendwelche Erkrankungen der Gallenwege vorlagen, so zeigt sich eine **eindeutige Abhängigkeit des Bakterienwachstums von den Salzsäureverhältnissen des Magens**. In Tabelle I sind die an magengesunden Patienten mit

Tabelle I. **Normale Fälle.**

Nr.	Diagnose	HCl	Bakteriologischer Befund	Eiweiß ‰ Esbach
1	Neurasthenie	40/62	—	3/4
2	„	15/45	—	1
3	Rheumatismus art.	normal	—	1
4	Otitis med. chron.	„	—	3/4
5	Nephritis	„	—	1
6	Gastro-Enteritis ac. sanat.	„	wenig Hefe	1/2
7	Simulatio	„	—	
8	Epilepsie	„	—	3/4
9	Gonorrhoe	„	—	1/2
10	„	„	—	0
11	Monarthritis	„	—	3/4
12	„	„	—	1/2
13	Typh. abdom. sanat.	„	—	
14	„	„	wenig Hefe	



normalen Salzsäurewerten erhobenen Befunde zusammengestellt. Außer zweien handelt es sich um Kranke, die weder früher noch zur Zeit der Untersuchung irgendwelche Störungen seitens des Magens aufweisen und die auch gröbere Nahrung gut vertragen. Nr. 6 hatte kürzlich eine leichte akute Gastro-Enteritis überstanden und Nr. 2, eine an Neurasthenie leidende Patientin, hatte früher einige Male erbrochen. Besonders erwähnt sei, daß die beiden abgelaufenen Typhen sich völlig wohl und in gutem Ernährungszustande befanden. Bei sämtlichen 14 Fällen blieben die beimpften Platten steril. Der Befund von wenig Hefe (einmal von 2 und ein anderes Mal von 5 Kolonien) kann wohl unberücksichtigt bleiben. Die Regelmäßigkeit dieses Ergebnisses möchte ich nebenbei auch für einen Beweis der Zuverlässigkeit der Technik ansehen.

Tabelle II bringt 6 Fälle von Ulcus und 1 von Carcinom des Magens mit normalen oder gesteigerten Salzsäurewerten. In der Mehrzahl blieben auch hier die Platten steril. Zweimal gingen auf den Blutplatten Kokken auf. Dabei ist auffällig, daß gerade in dem einen Falle hohe Werte für freie Salzsäure vorhanden waren; auch spricht der Befund von Staphylococcus albus untermischt mit Heubacillen für eine Verunreinigung; schließlich ist nicht ausgeschlossen, daß gerade bei diesem Kranken neben dem klinisch diagnostizierten Ulcus ventriculi auch eine Affektion der Gallenwege vorgelegen hat. Bei dem anderen Falle lagen die Werte für Salzsäure an der unteren Grenze des normalen.

Tabelle II. Ulcus ventriculi.

Nr.	Diagnose	HCl	Bakteriologischer Befund	Eiweiß ‰ Esbach
1	Ulcus ventric.		—	
2	"	52/68	—	
3	"	45/70	—	
4	"	76/91	—	
5	"	60/80	Wenig Staphyl. alb. mit Heubazillen; massenhaft Staphyl.	Spur
6	"	15/51	Viel schwach haemolyt. Staphyl., wenig andere Staphyl.	0
7	Carcin. ventric.	16/39	—	

Im Gegensatz zu den eben besprochenen Gruppen konnten aus dem Duodenalsaft von **Kranken mit verminderter oder fast aufgehobener Salzsäureproduktion des Magens reichlich Bakterien** gezüchtet werden. Tabelle III zeigt, daß unter 19 derartigen Untersuchungen die beimpften Platten nur einmal steril blieben. Fast immer war der Befund ein sehr reichlicher. Und zwar wurde nur in

$^1/_3$ der Fälle eine einzige Bakterienart gezüchtet, unter diesen 4 mal Bacterium coli.

Im ganzen wuchsen 10 mal Staphylokokken*), 5 mal in reichlicher Menge. Bisweilen zeigten sie hämolytische Eigenschaften. Nur einmal

Tabelle III. Fälle von Hypazidität und Anazidität.

Nr.	Diagnose	HCl	Bakteriologischer Befund	Eiweiß ‰ Esbach
1	Gast. subac. Lues II	$^5/_{18}$	Sehr viel Strept. faec. Mäßig Staphyl.	$^3/_4$
2	Gastr. subac. Enteroptose	$^0/_4$	Massenhaft Strept. faec. Sehr viel Staphyl.	2
3	Gastr. subac. Postoperat. Adhäsionen	$^7/_{26}$	Massenhaft Bact. cremoides	$^3/_4$
4	Gastr. subac. Kyphose	$^0/_{16}$	Massenhaft Coli, darunter viele haemolyt. Kolonien; viel Proteus	$2^1/_2$
5	Gastr. subac.	$^0/_{11}$	Massenhaft Coli, wenig Hefe	$1^1/_4$
6	,, ,,	$^{15}/_{38}$	Sehr viel Gr. + Diplok. (keine Pneumok.), wenig Staphyl.	Spur
7	,, ,,	$^0/_{12}$	—	$^1/_2$
8	Gastr. subac., Gastro-Enterostomie. Adhäsionen	$^0/_{21}$	Zahlreich Gr. + Diplok. (keine Pneumok.), wenig Strept. faec., wenig schwach hämol. Staphyl., wg. grobe Staphyl.	$1^1/_2$
9	Gastr. subac. Cholelithiasis Adhäsionen	$^0/_{22}$	Massenh. Coli, mehrere Stämme teils hämolyt., viel Proteus. Zahlreich Staphyl., wenig Staphyl. alb.	Spur
10	Achylia gastrica	0	Massenhaft Strept. faec., viel Staphyl., mäßig viel hämolyt. Streptok., mäßig schwach hämolyt. Staphyl.	
11	Idem	0	Massenhaft Coli	
12	Achylia gastrica	$^0/_6$	Massenhaft Coli	0
13	,, ,,	$^0/_4$	Mäßig Staphyl., wenig Heubazillen	Spur
14	,, ,,	$^0/_5$	Viel Strept. faec., mäßig schwach hämolyt. Staphyl.	
15	,, ,,	$^0/_6$	Massenh. Coli, massenh. Strept. faec.	$^1/_2$
16	Anaemia perniciosa	$^0/_{\text{niedrig}}$	Massenh. Coli, sehr viel Staphyl.	
17	Idem		Mäßig viel stark hämolyt. Coli	$^1/_2$
18	Anaemia perniciosa	$^0/_6$	Sehr viel Staphyl., sehr viel Strept. faec., wenig Hefe	$1^1/_2$
19	Idem		Mäßig Strept. faec.	$^3/_4$

*) Unter Staphylokokken im weitesten Sinne sind Gr. + Kokken gemeint, die in großen, üppigen Kolonien — hämolytisch und nicht hämolytisch — wachsen und im Ausstrichpräparat unregelmäßige Haufenbildungen aufweisen.







waren neben anderen die großen, porzellanweißen, feuchtglänzenden Kolonien von Staphylococcus albus gewachsen. Gewöhnlich waren die Kolonien kleiner, matt grauweiß, grau oder leicht gelblich gefärbt und weniger rundlich begrenzt. Mikroskopisch bestanden sie aus feineren oder bisweilen ganz feinen Kokken.

Bacterium coli wurde einmal in mäßiger und 7 mal in reichlicher Menge gezüchtet. Die aus demselben Saft stammenden Kolonien unterschieden sich manchmal untereinander durch ihre Größe, den Grad der Säurebildung auf der Endoplatte und ihre Farbe auf der Blutplatte, indem die einen — auch bei Weiterzüchtung — mehr weißlich, andere mehr graublau oder gelblich wuchsen. Diese einzelnen Stämme erwiesen sich auch öfter als verschieden stark hämolytisch.

Ebenso häufig (8 mal) und reichlich wurde Streptococcus faecalis isoliert. Seine typischen flachen schwärzlichen Kolonien wuchsen auf der Blutplatte häufig unter Methämoglobinbildung, in einzelnen Exemplaren auch unter schwacher Hämolyse. Nach seinem ganzen Verhalten scheint er identisch mit der von Lindemann[22]) in fast allen Fällen von Anacidität im Mageninhalt und in den Faeces gefundenen Art von Gr. + Diplokokken. In gleich zu erwähnenden Kontrollversuchen mit Verimpfung von Magensaft konnte ich ihn bei anaciden Patienten, bei denen ich ihn im Duodenalsaft gefunden hatte, ebenfalls züchten.

Im übrigen fanden sich bei dieser Gruppe von Kranken mit verminderter bezw. aufgehobener Salzsäureproduktion des Magens je zweimal Proteus, Hefepilze und Diplokokken (keine Pneumokokken, wahrscheinlich Streplokokken), ferner je einmal Heubacillen, Bacterium cremoides und hämolytische Streptokokken.

Besonders erwähnt sei ein Fall von perniziöser Anämie. Bei zwei fünf Wochen auseinander liegenden Untersuchungen wurde jedesmal Coli gefunden. Das erste Mal (Nr. 16) in großer Zahl zusammen mit Staphylokokken. Nachdem eine Besserung des Zustandes eingetreten war (Nr. 17) fand sich Coli allein und in geringerer Zahl, dafür aber mit stärkeren hämolytischen Eigenschaften. Wie Naunyn[24]) bemerkt, gewinnt gerade Bacterium coli bereits Bedeutung in der Ätiologie der perniziösen Anämie, die ja bekanntlich im Gefolge der Achylie auftritt und nach Faber[25]) durch die Hämolysine der eben bei dieser Sekretionsanomalie reichlich wuchernden Duodenalflora verursacht wird. Bei einem zweiten derartigen Falle (Nr. 18 und 19) wurden viel Staphylokokken und Streptokokkus faecalis (daneben wenig Hefe) festgestellt, nach Besserung des Zustandes mäßig viel Streptococcus faecalis.

In einigen Fällen von Gastritis subacida und Achylia gastrica (so bei Nr. 4, 10 und zweimal bei Nr. 15) stellte ich Untersuchungen des Magensaftes an. In besonderen Sitzungen gewann ich durch die nur bis 60 cm verschluckte Sonde Saft aus dem nüchternen Magen und



fand kulturell darin dieselben Bakterien (Coli, Streptococcus faecalis, Staphylokokken und Streptokokken), die ich vorher im Duodenalsaft dieser Kranken nachgewiesen hatte. Dies steht in Einklang mit den Befunden von Fleckseder[26]), Hößlin[27]), Hirschberg und Liefmann[28]) sowie Lindemann[22]), die bei Gastritis anacida oder fehlender freier Salzsäure aus dem Magensaft Bacterium coli, Streptokokken, Diplokokken, Staphylokokken und Hefe züchteten.

Somit ist bei diesen Zuständen die Duodenalflora in der Hauptsache dieselbe wie im Magensafte.

Ebenso wie die eben genannten Autoren erwiesen, daß die Sterilität des normalen Magensaftes durch seinen Gehalt an Salzsäure, und besonders der freien Salzsäure, bedingt ist, so sind diese auf Grund der hier mitgeteilten Befunde auch als entscheidend für die Sterilität des Duodenalsaftes anzusehen, vorausgesetzt, daß Erkrankungen der Gallenwege fehlen. Daß gerade der Gehalt an freier Salzsäure für die Bakteriсidie des Magensaftes ausschlaggebend sei, nehmen auch Küster und v. Holtum auf Grund ihrer Untersuchungsbefunde an. Sie konnten bei 4,5 freier HCl. ein Absterben von Typhusbacillen in einer Minute feststellen. Andererseits beobachteten sie auch unter 31 Fällen 11 mal Absterben von in Duodenalgallenbouillon gebrachten Typhusbacillen; davon 9 mal in Duodenalgallen, in denen nicht-spezifische Keime in verschiedener Anzahl wuchsen, und 2 mal in solchen, in denen überhaupt keine Keime wuchsen. Daraus schließen sie, daß u. U. die menschliche Galle selbst sehr wohl antiseptische Eigenschaften gegen spezifische Keime entwickeln kann.

Die eingangs erwähnten Arbeiten von Kiralyfi und Graßmann zeitigten den unseren ganz ähnliche Resultate. Ersterer bezeichnet die obere Partie des Duodenum unter normalen Verhältnissen als steril. Er weist auf positive bakterielle Resultate bei Magendarmerkrankungen im allgemeinen und bei Fällen von Hypazidität und Anacidität des Magens im besonderen hin. In einem Falle von perniziöser Anämie stellte er ebenfalls Coli fest. Graßmann berichtet über seine Befunde: „In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle" — er untersuchte vorwiegend „normale" — „erwies sich der Duodenalsaft als fast vollkommen steril, und sind im Laufe von 2—3 mal 24 Stunden nur vereinzelt Bakterien (auch Coli) gewachsen."

Ferner fand dieser Autor bei 3 Kranken mit unbestimmten fieberhaften Erscheinungen des Magendarmkanals — teils obstipiert, teils diarrhoisch — nach 24 Stunden deutliche Colikulturen. Kiralyfi hebt 2 akute fieberhafte Gastroenteritiden mit Coli-, einmal daneben auch Streptokokkenbefunden hervor: beide verliefen unter vollkommen dem Krankheitsbilde des Typhus entsprechenden Symptomen. Sie scheinen dem Autor dafür zu sprechen, daß das Bacterium coli ge-



legentlich in die oberen Partien des Darmtraktus hineingeraten und dort für sich allein oder in Verbindung mit anderen Mikroorganismen schwere, dem „Typhoid" der Alten entsprechende Darmveränderungen hervorrufen kann.

Abgesehen von Sekretionsanomalien schaffen wohl auch andere Störungen der verschiedensten Art im Bereich des Magendarmkanals günstige Bedingungen für eine Keimproliferation im Duodenum. Kamen solche Störungen zu Sekretionsanomalien hinzu, so war der Bakterienbefund in meinen Fällen ein besonders reichlicher (Tab. III Nr. 2, 3, 8, 9). Bei einer Kranken (Tab. 5 Nr. 1), die zur Zeit der Untersuchung vorübergehend über Magenbeschwerden klagte, fanden sich sehr viel schwach hämolytische Staphylokokken und sehr zahlreich Streptococcus faecalis. Bei der Funktionsprüfung des Magens konnte nichts Pathologisches gefunden werden. Kiralyfi züchtete bei einem Tumor coecalis Bacterium coli und bei einer Colitis Streptokokken und Staphylokokken.

Lagen Erkrankungen der Gallenwege vor, so konnte ich in der Mehrzahl der Untersuchungen, unbeschadet normaler oder erhöhter Werte für Magensalzsäure, aus dem Duodenalsaft Bakterien züchten. Tab. IV bringt 22 derartige Kulturversuche; nur 5 blieben steril, bei 2 war einzig Hefe gewachsen. Gleichwohl fehlte nur in 1 Fall (Nr. 19) die freie Salzsäure. In häufig angestellten Kontrollversuchen (so Nr. 1, 4, 9, 11, 14, 15, 16, 20) erwies sich der verimpfte Magensaft als steril und die letzte, klarste, am stärksten alkalisch reagierende Portion des Duodenalsaftes gab gegenüber früher gewonnenen, weniger klaren und weniger stark alkalischen Portionen das reichlichste Wachstum. In einigen Fällen, die in der Hauptuntersuchung steril geblieben waren, zeigten die Kontrollen ebenfalls kein Wachstum (Nr. 1, 4, 20).

Es gingen 8 mal Kolonien von Staphylokokken auf, die sich bisweilen durch die verschiedene Wuchsform als zu mehreren Stämmen gehörig dokumentierten. Im allgemeinen waren die Kolonien klein, grau-weiß, schmutzig-gelblich oder grau bis grau-blau gefärbt. Einmal hatten sie das für Staphylococcus albus typische Aussehen. Öfter waren sie mehr oder weniger stark hämolytisch. Streptococcus faecalis wurde 4 mal beobachtet. Einmal wurden hämolytische und ein andermal gewöhnliche Streptokokken gezüchtet. 2 Fälle boten einen Befund an eigenartigen großen Diplokokken. Diese hatten in der Form gewisse Ähnlichkeit mit Pneumokokken. Sie waren grampositiv, etwas lanzettförmig, zeigten öfter ziemlich deutliche Kapselbildung und wuchsen in Bouillon zunächst in kurzen Ketten und auf Blutagar in leicht-grauen, schleimigen Kolonien. Später aber bildeten sie in der Bouillon eigenartige Aneinanderlagerungen zu längeren an- und abschwellenden Gebilden oder sie wuchsen zu längeren, fast sichelförmigen Formen aus, die teilweise an Hefe erinnerten. Gleichzeitig bekam dieser Nährboden ein trübes



Tabelle IV. Erkrankungen der Gallenwege.

Nr.	Diagnose	Grad d. Ikterus	HCl	Bakteriologischer Befund	Eiweiß ‰ Esbach
1	Ikter. katarrh.	Stark	36/76	—	1¼
2	" "	"	27/61	—	¾
3	" "	"	33/50	—	½
4	Ikter. post Salvars.	"	48/75	—	¼
5	Ikter. katarrh.	"		Mäßig viel Hefe	¼
6	Ikter. katarrh. Choledochusverschluß	"	40/60	Massenhaft Strept. faec., mäßig Coli, wenig Hefe	¼
7	"	"	36/60	Viel Coli, wenig Strept. faec.	1
8	"	"	27/56	Wenig Staphyl., mäßig Hefe	¼
9	Ikter. post Salvarsan, Choledochusverschluß	Sehr stark	34/67	Massenh. Strept. faec., vielfach hämolyt., viel Gr. + Streptok.	Spur
10	Ikter. katarrh.	Stark	35/69	Wenig hämolyt. Staphyl., wenig andere Staphyl., wenig Hefe	1
11	" "	Mittel	Normal	Mäßig viel Gr. + Diplok. (pneumokokkenähnlich)	¾
12	Ikter. febrilis	Sehr stark	"	Massenh. Bacter. cremoides	½
13	Idem	Mittel		Hämolyt. Streptok. und Staphyl.	½
14	Cholecystitis mit Hydrops	Mäßig	31/43	Sehr viel Gr. + Diplok. (pneumokokkenähnlich)	¾
15	"	Ganz gering	Normal	Mäßig hämolyt. Staphyl.	1½
16	"	Mäßig	30/48	Viel Streptoc. faec., viel Staphyl.., wenig Hefe	
17	Pericholecystitische Verwachsungen	—	56/78	Sehr viel Coli	
18	Pericholecystitis	—	59/68	Mäßig Hefe	½
19	Cholelithiasis mit Adhäsionen	Mäßig	0/22	Massenhaft Coli, mehrere Stämme, teils hämolyt., viel Proteus, viel Staphyl. wenig Staphyl. alb.	Spur
20	Cholelithiasis	Stark	11/65	—	3½
21	"	—	Normal	Sehr viel stark hämolyt. Staphyl,, mäßig Staphyl., viel Gr. + Stäbchen in Fäden	½
22	Pericholecystitische Verwachsungen	—	42/61	Wenig Staphyl., mäßig Hefe	½

Aussehen und eine erheblich visköse Beschaffenheit. Auf der Blutplatte drangen die Kolonien mit der Zeit mehr in die Tiefe und wurden in sich fester verfilzt, so daß man mit der Platinöse nur schwer in sie eindringen konnte. Dieser Keim ist gelegentlich schon früher sowohl in unserem



bakteriologischen Laboratorium als auch in dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch" beobachtet worden.

Der 6 malige Befund von Hefe ist vielleicht auffallend häufig. Bacterium coli wurde dagegen nur 4 mal, darunter einmal stärker hämolytisch, gezüchtet. Dieser Befund steht hinter der Erwartung zurück. Denn 17 der hier untersuchten Patienten waren ikterisch, und bei diesen soll der colibacilläre Galleinfekt äußerst häufig sein. Hierauf wird in letzter Zeit besonders nachdrücklich in den Arbeiten Naunyns[24]) [29]) hingewiesen, der den Colibacillus geradezu für den fast spezifischen Krankheitserreger der Cholangien hält. Derselbe Autor betont ferner, daß auch die normale Galle mindestens in den großen Gallenwegen oft diesen Keim in spärlicher Zahl enthält. Und, wie Ehret und Stolz durch exakte experimentelle Befunde erwiesen, genügt jede Gallenstagnation, um ihm ein üppiges Wachstum zu ermöglichen.

Die Züchtung aus der Galle an sich sagt mithin über die Pathogenität des Coli noch nichts aus. Die Bedeutung des Befundes wächst mit seiner Massenhaftigkeit. Von Klieneberger[30]) wird auf Grund ausgedehnter Versuche die Eigenstamm-Serum-Agglutination unter Normalserumkontrolle gefordert. Daher wurde sie auch hier in den einschlägigen Fällen vorgenommen.

Unter 2 Fällen von Ikterus katarrhalis ging sie einmal nur bis zur Verdünnung $^1/_{25}$ (Nr. 6), das andere Mal fehlte sie ganz (Nr. 7). Eine Patientin mit Cholelithiasis starb plötzlich aus anderer Ursache (Nr. 19), ehe Blut entnommen war. Unter den früher besprochenen Fällen war die Agglutination bei der perniziösen Anämie das erste Mal bis zur Verdünnung $^1/_{125}$ vorhanden, das zweite Mal fehlte sie (Tab. 3 Nr. 16 und 17). Ferner wurde sie bei 2 Fällen von Gastritis subacida (Tab. 3 Nr. 4 und 5) und einem von Achylia gastrica (Tab. 3 Nr. 12) vorgenommen, ohne positiv auszufallen. Die Kontrollsera hatten niemals agglutiniert.

Überblickt man Tabelle 4, so waren unter 9 Fällen von Ikterus catarrhalis 3 steril geblieben, bei einem war nur Hefe und bei 5 verschiedene Bakterien (Coli, Streptococcus faecadis, Staphylokokken, Diplokokken) gewachsen. Zu letzteren gehören auch 3 Fälle mit kompletten Choledochusverschluß und dementsprechend ganz klar weißem oder kaum gelblich gefärbten Duodenalsaft (Nr. 6—8). Ein Fall von Ikterus, der im Beginn einer antiluetischen Salvarsankur aufgetreten war (Nr. 4), blieb steril, während ein ganz ähnlicher (Nr. 9), der während der Untersuchung kompletten Choledochusverschluß hatte und entsprechenden Saft aufwies, reichliches Streptokokkenwachstum zeigte.

Interessant ist, daß bei einem mit hohem Fieber verlaufenen Ikterus am Tage nach der Entfieberung aus der Duodenalgalle massenhaft Bacterium cremoides in Reinkultur gezüchtet wurde. Diesem lebhaft beweglichen, hier grampositiven Stäbchen, das einen charakteristischen



bräunlich-gelben Farbstoff bildet, waren wir schon einmal, ebenso zahlreich und in Reinkultur, aber in gramnegativer Rasse, bei einer Hypochlorhydrie mit postoperativen Verwachsungsbeschwerden (Tab. 3 Nr. 3) begegnet. Es stimmt in seinem ganzen Verhalten mit einigen typhusähnlichen Stämmen aus der Sammlung unseres Instituts überein, die zum Teil aus den Faeces gewonnen waren. Im Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch", das ich gleichfalls um Identifizierung bat, wurde dieser Keim in den Sommermonaten nicht selten im Stuhl und im Urin gefunden. Er wird dort nach der Nomenklatur von Lehmann-Neumann als Bacterium cremoides bezeichnet.

Die von mir vorgenommene Agglutinationsprobe mit dem Serum des Patienten fiel negativ aus. Bei nach 14 Tagen wiederholter Sondierung, als noch ein Ikterus mittleren Grades bestand, blieben die Platten zunächst steril und erst nach Gallenanreicherung wuchsen sehr viel hämolytische Streptokokken und Staphylokokken (Nr. 13).

In 3 Fällen von Cholecystitis zeigten 2, die mit ausgesprochenem Hydrops einhergingen (Nr. 14 und 16), reichliches, der andere (Nr. 15) mäßiges Wachstum von hämolytischen Staphylokokken bezw. Streptococcus faecalis und den oben beschriebenen Diplokokken.

Der bei einer akuten Cholelithiasis gewonnene Saft zeigte im Ausstrichpräparat nur die von Petry[10]) beschriebenen Steinkonkremente (Nr. 20). In einem anderen ähnlichen Falle (Nr. 21) wurden zahlreich hämolytische neben anderen Staphylokokken gezüchtet, sowie eine Anzahl kleinster weißlicher Kolonien mit dunklem Hof, die aus Gr. +, schlanken, unbeweglichen, in langen Ketten liegenden bezw. zu Fäden auswachsenden Stäbchen bestanden. Sie konnten nicht weiter identifiziert werden, da ihre längere Fortzüchtung, die anfangs auf Schrägagar geglückt war, mißlang.

Bemerkenswert ist der Befund bei einer Kranken mit Cholelithiasis (Nr. 19). Die Sondierung hatte tief-dunkle klare Blasengalle geliefert. Aus ihr wurden massenhaft Coli in verschiedenen, teils hämolytischen Stämmen, ferner viele Rasen von Proteus und zahlreich Staphylokokken gezüchtet. Bei der Patientin wurden später bei der Autopsie neben starken Verwachsungen in der rechten Oberbauchgegend, in der geschrumpften und verdickten Gallenblase 2 kleinere und 2 größere Steine gefunden. Ehret und Stolz[31]) betonen, daß nicht die antiseptische Wirkung der Galle, sondern die Integrität der Funktion der Gallenwege, d. h. ihre stete Spülung durch die Galle, in ihnen das Keimwachstum daniederhält. Sie heben die besondere Infektiosität der „Residualgalle" hervor, die sich in der Gallenblase auch bei sonst unbehindertem Abfluß durch die einfache Gegenwart von im übrigen indifferenten Steinen bildet. In erhöhtem Maße schaffen unebene und poröse Gallensteine günstige Bedingungen für die Keimproliferation in der Residual-



galle. Diesen Zustand führt aber auch jede andere mechanische Störung (z. B. Verwachsungen) herbei, wenn sie die völlige Entleerungsfähigkeit der Gallenblase behindert.

Hierfür würde der Befund bei einem Patienten mit pericholecystitischen Verwachsungen sprechen, die so ausgedehnt waren, daß sie zu röntgenologischen sichergestellten Verziehungen des Duodenum geführt hatten und die Gallenblasenfunktion unbedingt behindern mußten. Die Untersuchung des Duodenalsaftes ergab sehr viel Coli (Nr. 17). Dagegen wurde bei einem leichten Fall dieser Art nur Hefe gefunden (Nr. 18). Bei einem Kranken mit mehr fraglichen periocholecystitischen Verwachsungen wurden außer mäßig viel Hefe nur wenig Staphylokokken gezüchtet. Es war hier auch die Möglichkeit eines vorliegenden Pankreassteines angenommen worden, da hier zweimal stark verminderte Werte für Pankreasfermente gefunden wurden, gegenüber einer großen Zahl von auf unserer Abteilung vorgenommenen Untersuchungen, die stets normale Werte ergeben hatten (Nr. 22).

Eine Periostitis luetica darf vielleicht noch in dieser Gruppe von Erkrankungen erwähnt werden. Sie ist in Tabelle 5 Nr. 2 aufgeführt. Die Magenuntersuchung hatte normale Salzsäurewerte ergeben ($^{26}/_{61}$), bei der Untersuchung fanden sich im Duodenalsaft zahlreich Streptococcus faecalis, während der Magensaft steril war. Sonst lagen auch keine Störungen seitens des Magendarms vor, dagegen hatte die Patientin 4 Monate vorher eine Leber- und Milzschwellung gehabt.

Graßmann teilt mit, daß in 2 Fällen von Leberlues und einem von katarrhalischem Ikterus auf seinen Nährböden schon nach zweimal 24 Stunden deutliche Colikulturen aufgingen, während in 2 Fällen von katarrhalischem Ikterus keine Colibakterien nachgewiesen werden konnten, und der Duodenalsaft bei einem durch Gumma verursachten Ikterus sich gleichfalls als fast steril erwies. Kiralyfi fand ebenfalls in einem als Ikterus katarrhalis, und 2 als Ikterus gravis bezeichneten Fällen keine Bakterien. In 7 Fällen von Cholecystitis züchtete er 3 mal Coli, 2 mal Staphylo- und einmal Streptokokken. Unter 7 Fällen von Cholelithiasis beobachtete er nur 2 mal Bakterien, darunter einmal ein fragliches Bacterium coli. Soweit sich diese Befunde vergleichen lassen, ähneln sie den hier mitgeteilten.

Der letztgenannte Autor untersuchte die Duodenalgalle mit Sulfosalicylsäure auf ihren Eiweißgehalt. Er gibt an, bei vermehrtem Eiweißgehalt auch jedesmal Bakterien gefunden zu haben, sowie stark positiven Ausfall der Reaktion bei Cholecystitis, dagegen bei Cholelithiasis nur dann, wenn Bakterien vorhanden waren. Dies gab mit Anlaß zu den hier vorgenommenen Untersuchungen mit dem Esbachschen Reagens. Als normal würde danach etwa ein Gehalt von $^1/_2$—$1^0/_{00}$ Eiweiß anzusehen sein (Tab. 1). Im übrigen sind die Befunde zu gering,



um aus ihnen allgemein bindende Schlüsse zu ziehen. Zahlreiche Kontrollversuche mit verschiedenen Saftportionen derselben Sondierung ergaben differente Resultate ohne eine Regelmäßigkeit in der Zu- oder Abnahme des Eiweißgehaltes bei sich ändernder Güte des Saftes (Farbe, Klarheit, Alkaleszens) bzw. bei geringerer oder stärkerer Beimengung von Magendarmsaft usw. zu zeigen. Damit wiesen sie auf Fehlerquellen hin, die sich zunächst noch der Beurteilung entzogen. Andererseits waren die überhaupt beobachteten Schwankungen der Werte nur geringe.

In Tabelle 5 sind die Fälle untergebracht, die nur mit Zwang in die anderen Tabellen hätten eingereiht werden können. Nr. 3 ist noch zu besprechen. Nach einem Zustande schwerster Dekompensation des Herzens mit großem Ascitis und enormen Stauungsorganen war die Kranke wieder überraschend gut hergestellt. Am Abdomen wies sie eine erhebliche hernienartige Aussackung im Bereiche einer medialen Operationsnarbe auf. Aus Rücksicht auf den Herzfehler war eine Untersuchung auf Magensalzsäure mit dem Probefrühstück unterblieben. Der am Ende der Sondenuntersuchung gewonnene Magensaft zeigte mit Congopapier eine starke Reaktion für freie Salzsäure. Aus dem Duodenalsaft wurden massenhaft Bacterium coli, sehr zahlreich Streptococcus faecalis und viel Staphylokokken gezüchtet. Vielleicht gehört diese Kranke in eine Gruppe mit den oben erwähnten, die irgendwelche Störungen im Bereich des Magendarmkanals aufwiesen.

Tabelle V. Unklare Fälle.

Nr.	Diagnose	HCl	Bakteriologischer Befund	Eiweiß ‰ Esbach
1	Neurosis cordis	$^{25}/_{53}$	Sehr viel schwach hämolyt. Staphyl., sehr zahlr. Strept. faec.	$^{1}/_{2}$
2	Periostitis luetica	$^{26}/_{61}$	Zahlreich Strept. faec.	$^{1}/_{2}$
3	Vitium cordis, Hernia abdom.		Massenhaft Coli, sehr zahlreich Strept. faec., viel Staphyl.	$^{1}/_{2}$

Die hier besprochenen Befunde an dem auf direktem Wege vom lebenden, nicht operierten Menschen frisch entnommenen Duodenalsaft können als eine exakte Bestätigung und eine beachtenswerte Ergänzung der Untersuchungsergebnisse aufgefaßt werden, die bisher aus Tierexperimenten (Ehret und Stolz, Kohlbrugge[32]) Operations- und Leichenbefunden (Moro[33]) gewonnen worden sind. Kurz zusammengefaßt sind die Ergebnisse folgende:

1. Der Duodenalsaft ist unter normalen Verhältnissen, abgesehen von ganz vereinzelten Keimen, als steril anzusehen.

2. In ihm wuchert bei Hypacidität und besonders bei Anacidität des Magens eine reichliche Bakterienflora.



3. Die Bakterienflora scheint bei diesen Sekretionsanomalien in bezug auf die Art der Keime im Magen und im Duodenum in der Hauptsache dieselbe zu sein.

4. Außer den Sekretionsanomalien des Magens scheinen auch verschiedenartige Störungen und Erkrankungen des Magendarmkanals (Tumoren, Verwachsungen, Entzündungen einzelner Abschnitte) günstige Bedingungen für eine Keimproliferation im Duodenum zu schaffen.

5. Bei Erkrankungen der Gallenwege wurden in zwei Drittel der Fälle Bakterien verschiedener Art gefunden.

6. Besonders reichlich war der Befund, wenn Entleerungsbehinderung der Gallenblase (Residualgalle) vorlag.

7. Das mikroskopische Bild berechtigt zu keinem Schluß auf das Vorhandensein oder Fehlen züchtbarer Keime in der Duodenalgalle.

Literatur.

[1]) Weber, Arthur, Über den Nachweis von Typhusbacillen im gallenhaltigen Mageninhalt. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 47, S. 2443. — [2]) Purjesz, Bela, Nachweis der Typhusbacillen im Duodenalinhalt bei Anwendung der Einhornschen Sonde. Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 1, S. 9. — [3]) Stepp, Wilhelm, Die Duodenalsonde zum Nachweis der Typhusbacillen in der Galle von Typhusrekonvaleszenten. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 49, S. 1676. — [4]) Stepp, Wilhelm, Über eine Verbesserung in der Verwendung der Duodenalsonde zum Nachweis der Typhusbacillen in der Galle von Typhusbacillenträgern. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22. — [5]) Retzlaff, K., Typhusbacillen in Duodenum- und Mageninhalt bei Typhusrekonvaleszenten. Med. Klin. **7**, 182. 1917. — [6]) Bossert, und Leichtentritt Der Wert der Duodenalsondierung für die Diagnose des Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 11. S. 323. — [7]) Küster und von Holtum, Bedeutung der Duodenalsondierung für die Feststellung dei von Bacillenträgern und für Bewertung von Heilverfahren bei Bacillenträgern. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **6**, 233. 1918. — [8]) Ellinger, A., zit. nach Stepp[4]). — [9]) Rost, F., zit. nach Stepp[4]). — [10]) Petry, Eugen, Die mikroskopische Untersuchung der Galle zu diagnostischen Zwecken. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 26, S. 927. — [11]) Kiralyfi, Geza, Die bakteriologische und chemische Untersuchung der Galle in vivo; diagnostisches Verfahren in der Frühdiagnose des Typhus abdominalis. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 42, S. 1985. — [12]) Grassmann, K. W., Beiträge zur Pankreasdiagnostik. Arch. f. Verdauungskrankh. **23**, 477. 1917. — [13]) Einhorn, Max, Über Gewinnung von Duodenalinhalt beim Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12, S. 522. — [14]) Skaller, Max, Zur Technik meiner Behandlungsmethode des Dünndarms mit vernebelten Medikamenten. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 45, S. 2131. — [15]) Bondi, S., Die selbsttätige Drainage des Magens und Duodenums und ihre Anwendung für die klinische Diagnose. Arch. f. Verdauungskrankh. **19**, Nr. 6, S. 693. 1913. — [16]) Gross, M., Kurze Bemerkungen über den heutigen Stand der Duodenalröhre und ihre Anwendung. Arch. f. Verdauungskrankh. **20**, H. 3, S. 338. 1914. — [17]) Seidl, F., Über die Anwendung der weichen Duodenalsonde zur Untersuchung des Magen- und Duodenalsaftes auf occulte Blutung bei Ulcus ventriculi und Ulcus



duodeni. Arch. f. Verdauungskrankh. **26**, Nr. 1—2, S. 19. 1920. — [18]) Medak und Pribram, Klinisch-pathologische Bewertung von Gallenuntersuchungen am Krankenbette. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 27 u. 28. — [19]) Holzknecht und Lippmann, Vereinfachung der klinischen Duodenalschlauchuntersuchung. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 39, S. 1993. — [20]) Barth-Wehrenalp, Über Versuche mit dem Einhornschen Duodenaleimerchen. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 2. — [21]) Gang-Klein, Zur klinischen Verwertbarkeit der Duodenalsonde. Med. Klin. **10**, Nr. 18. — [22]) Lindemann, Alfred, Zur Bakteriologie des Magens und des Darms. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstör. **1**. H. 4. 1910. — [23]) Illava und Carnot, nach Wildberger im Arch. f. Verdauungskrankh. 1920, S. 216. — [24]) Naunyn, B., Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirur. **31**, H. 5. 1919. — [25]) Faber, Knud, Anämische Zustände bei der chronischen Achylia gastrica. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 21, S. 958. — [26]) Fleckseder, Rudolf, zit. nach L. Kuttner, Störungen der Sekretion, in Kraus-Brugsch' spezielle Pathologie u. Therapie innerer Krankheiten, Lief. 43—47, S. 688. — [27]) Hößlin, Heinrich, v., zit. nach L. Kuttner wie [26]). — [28]) Hirschberg und Liefmann, Zur Bakteriologie des Magens. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 30. — [29]) Naunyn, B., Über reine Cholangien. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirur. **29**, H. 4 u. 5. — [30]) Klieneberger, Carl, Studium über Coliagglutinine unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Verwertbarkeit von Coliagglutinationen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **90**, H. 3—4, S. 267. 1907. — [31]) Ehret und Stolz, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Cholelithiasis II. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **7**, H. 2—3. 1901. — [32]) Kohlbrugge, zit. nach Moro. Arch. f. Kinderheilk. **43**, 347. 1906. — [33]) Moro, Ernst, Natürliche Schutzkräfte des Säuglingsdarmes. Arch. f. Kinderheilk. **43**, 344 u. 347 ff. 1906. — [34]) Tabora, D. v., Über die Beziehungen zwischen Magensaftsekretion und Darmfäulnis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**, H. 3—4, S. 254. 1906.

(Aus der Friedrichstadtklinik für Lungenkranke zu Berlin [dirigierender Arzt: Dr. Arthur Mayer].)

Über einen Fall von Pneumoperikard und ausgedehnter schwieliger Mediastino-Perikarditis bei gleichzeitigem Pneumothorax.

Von

Dr. **Arthur Mayer.**

Mit 2 Textabbildungen.

„Wie selten die Ansammlung von Luft oder Gas in der Höhle des Perikards ist, können Sie daraus entnehmen, daß ich, der ich nun schon seit 35 Jahren fleißig in unser Krankenhaus mit seinem riesigen Material gehe, noch nie einen Fall dieser Art zu sehen Gelegenheit hatte, ja noch mehr, auch unserem Altmeister Skoda erging es in gleicher Weise."

Diese Worte, mit denen Schrötter seine Monographie über den Pneumoperikard einleitet[1]), mögen die nachfolgenden Mitteilungen um so mehr rechtfertigen, als in dem von mir beobachteten Falle diese an sich schon so überaus wenig beobachtete Erkrankung nicht nur durch ihre Ätiologie eine außerordentliche klinische Besonderheit darstellt, sondern überdies noch in ganz eigenartiger Weise kompliziert war. Denn es handelte sich um einen Pneumoperikard, der durch den Durchbruch eines Pneumothorax entstanden, mit einem Sero-Pneumothorax und mit ausgedehnter kardiomediastinaler Verwachsung vereinigt war, ein Zustand, der sicher zu den allergrößten klinischen Seltenheiten gehört, und so weit ich sehe, noch nirgends beschrieben worden ist. Aber dieser Fall hat nicht nur ein ganz besonderes kasuistisches Interesse, sondern ist auch wegen gewisser grundsätzlicher diagnostischer Fragen, die sich an ihn knüpfen, einer Beschreibung wert.

Der 29jährige Kaufmann Karl H. wurde am 22. VII. 1919 in einem Zustande schwerster Dyspnöe in die Klinik eingeliefert. Er war angeblich immer gesund und war 1915 bis 1917 im Felde gewesen. Oktober 1918 erkrankte er an Grippe; seitdem klagte er über Brust- und Kehlkopfbeschwerden.

Die objektive Untersuchung ergibt Folgendes: Der Kranke ist ein mäßig kräftiger, leidlich gut genährter Mann. Temperatur: 38,3°. Er befindet sich in

[1]) Schrötter, Die Erkrankung des Perikards. Wien 1894.



höchster Dyspnöe, die sich zeitweise, besonders im Anschluß an krampfartige Hustenstöße zum äußersten Luftmangel steigert. Die Haut ist feucht. Es besteht eine mäßige Cyanose. Auffallend ist, daß das Brustbein beim Inspirieren völlig unbeweglich bleibt. Der Puls ist klein und beschleunigt (etwa 100), regelmäßig und nicht paradox. In der Herzgegend sieht man etwa 2 Querfinger außerhalb der Mammillarlinie in der Ausdehnung eines Zehnpfennigstückes eine systolische Einziehung im fünften Intercostalraum. Daneben einwärts und in demselben Intercostalraum ist der Spitzenstoß verbreitert sichtbar und fühlbar. Die absolute Herzdämpfung ist außerordentlich groß. Sie verläuft rechts 1 Querfinger außerhalb des rechten Brustbeinrandes, links beinahe in der vorderen Axillarlinie. Nach oben erstreckt sich diese Dämpfung in Dreiecksform bis zum zweiten Intercostalraum. Eine relative Dämpfung läßt sich nicht feststellen. Sehr auffallend ist, daß dieser ganze Bezirk nicht so gedämpft ist, wie man es bei der Herzfigur gewohnt ist, sondern daß ein stark tympanitischer Beiklang besteht. Stellenweise besteht reine Tympanie. Es ist ferner äußerst bemerkenswert, daß sich die rechte Herzgrenze außerordentlich schwer von der Lunge abgrenzen läßt. Sie geht in eine Zone über, die auch einen zweifellos tympanitischen Klang aufweist, aber sich doch durch einen wesentlich tieferen Klang von der Herzdämpfung unterscheidet. Diese Zone, die etwa bis zur Mammillarlinie reicht, geht dann ganz unvermittelt in einen auffallend lauten und tiefen Schallbezirk mit tympanitischem Charakter über. Bei Stäbchenplessimeterperkussion ergibt sich hier in diesem Bezirk oberhalb der 4. Rippe bis zur 2. Rippe Metallklang. Unterhalb der 4. Rippe besteht eine ausgesprochene Dämpfung, deren mediane Abgrenzung sich von der tympanitischen Herzfigur sehr gut abhebt. Der Herz-Leberwinkel läßt sich nicht mit Sicherheit abgrenzen. Die eigenartigen Schallbezirke, die sich auf diese Weise ergeben, sind in der nachstehenden Abbildung eingezeichnet.

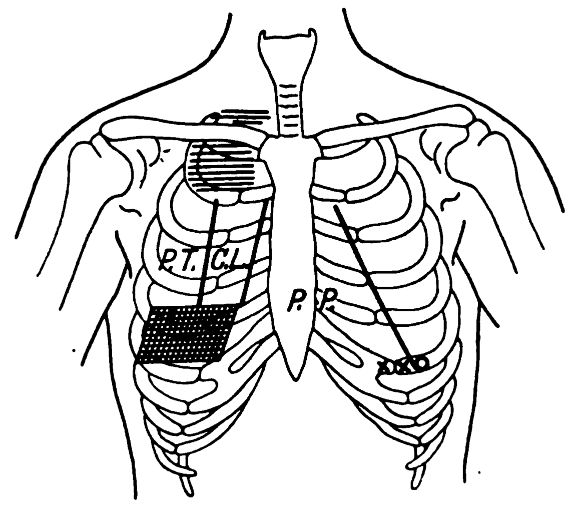


Abb. 1.

Verkürzung über dem rechten Oberlappen.
Dämpfung über dem Exondat.
P.T. Pneumothorax
C.L. Collabierte Lunge } tympanitischer Schall in verschiedener Klangfarbe.
P.P. Pneumoperikard
o Systolische Einziehung.
× × Verbreiterter Herzstoß.

Die Herzfigur und die Lage des Spitzenstoßes verändert sich weder bei Lagewechsel noch während der forcierten Atmung. Die Herztöne sind etwas dumpf, aber rein, die Pulmonal- und Aortentöne auffallend leise. Ein dritter klappender diastolischer Herzton ist nicht hörbar. Ebensowenig irgendwelche anderen Geräusche, insbesondere kein „Mühlengeräusch". Es besteht kein deutlicher diastolischer Kollaps der Halsvenen.

Der Lungenbefund war folgender: Rechts vorn besteht etwa bis zur 3. Rippe eine starke Verkürzung des Klopfschalls. Abwärts davon ist der Schall innerhalb



der Mammillarlinie, wie bereits erwähnt, tympanitisch. Außerhalb der Mammillarlinie abwärts der 3. Rippe sehr sonorer und tiefer Schall. Abwärts der 4. Rippe starke Dämpfung. Rechts hinten der entsprechende Befund: Paravertebrale Verkürzung und Tympanie, außerhalb der hinteren Axillarlinie lauter sonorer und tiefer Schall. Etwa von der 8. Rippe ab massive Dämpfung.

Über der linken Lunge vorn und hinten Lungenschall ohne Besonderheit.

Bei der Auskultation der Lungen hört man rechts vorn in der Fossa supraclavicularis und abwärts bis zur 2. Rippe Bronchialatmen; weiter abwärts, unmittelbar neben dem Sternum, gleichfalls Bronchialatmen. Über den Partien außerhalb der Mammillarlinie ist kein Atemgeräusch zu hören. Auch über der gedämpften Partie abwärts der 4. Rippe fehlt das Atemgeräusch. Der Befund auf der hinteren rechten Seite entspricht dem auf der Vorderseite.

Über der linken Lunge hört man überall vesiculäres Atmen, mit verlängertem Ausatmungsgeräusch und diffuses, reichliches, zum Teil feuchtes Rasseln.

Der Pectoralfremitus ist über der ganzen rechten Seite, besonders aber unterhalb der 3. Rippe aufgehoben. Die untere Lungengrenze ist auf der rechten Grenze völlig unverschiebbar.

Im Auswurf finden sich Tuberkelbacillen.

Kehlkopfbefund: Beide Stimmbänder sind ulceriert, das linke Taschenband ist geschwollen. Keine Parese.

An den anderen Organen läßt sich kein krankhafter Befund erheben, insbesondere ergibt die Perkussion und die Betastung der Leber und der Bauchhöhle nichts Abnormes.

Bei der Durchleuchtung des Brustkorbes ergibt sich, was ja auch schon aus der physikalischen Untersuchung hervorgeht, daß rechts ein ausgedehnter Sero-Pneumothorax besteht, die linke Lunge ist diffus getrübt. Ein großer, dreieckiger Herzschatten entspricht ganz dem Ergebnis der Perkussion. Ganz auffallend ist aber, daß sich etwa in der Mitte des Herzschattens eine bandartige, helle, offenbar lufthaltige Stelle findet. Der Herz-Leberwinkel und der linke Herzzwerchfellwinkel ist durch breiten zackenartigen Schatten ausgefüllt.

Die Röntgenplatte gibt diese Verhältnisse noch deutlicher wieder. Man sieht etwa in der Mitte des Herzschattens einen von oben nach unten verlaufenden lufthaltigen Streifen. Man sieht ferner dicke bandartige nach den Rippen übergreifende Spangen am äußeren Rande des Herzschattens.

Es wurde also folgende Diagnose gestellt: Ausgedehnte Tuberkulose beider Lungen, rechtsseitiger Sero-Pneumothorax und Pneumoperikard.

Auffallend blieb dabei, daß der Herzspitzenstoß deutlich fühlbar war. Andererseits war die inspiratorische Einziehung neben dem Spitzenstoß außerhalb der Mammillarlinie so charakteristisch, daß auch eine Verwachsung des Herzbeutels mit der vorderen Brustwand angenommen werden müßte.

In der Annahme, daß sich auch Flüssigkeit im Herzbeutel in größerer Menge angesammelt hatte, wurde, um dem Kranken durch Entlastung des Herzens Erleichterung zu verschaffen, am 24. VII. 1921 eine Punktion des Herzbeutels an den typischen Stellen versucht, bei der aber keine Flüssigkeit entnommen werden konnte. Von einer operativen Lösung der Verwachsungen wurde wegen des schweren Allgemeinzustandes und des bestehenden Pneumothorax Abstand genommen.

Unter zunehmender Herzschwäche starb der Pat. am 26. VII.

Sektionsbefund. Rechts ausgedehnter Pneumothorax. In der Brusthöhle etwa 2 l trüber, zum Teil geronnener Flüssigkeit, Lungenspitze mit der



Pleura verwachsen. Linke Pleura vollkommen frei, aber überall frische Auflagerungen. Die rechte Lunge zeigt tiefgreifende Veränderungen; es bestehen neben zahlreichen kleineren Herden, einer diffusen eitrigen Bronchtitis und Peribronchitis, multiple Kavernen. Der größte Teil der Lunge, soweit er nicht tuberkulös verändert ist, ist pneumonisch. In den unteren Partien bestehen daneben atelektatische Bezirke. Eine etwa kirschgroße randständige Kaverne ist nach außen perforiert und hat eine für einen dünnen Bleistift durchgängige, mit eitrigen Zerfallsmassen belegte Verbindung mit der Pleurahöhle. In der linken Lunge finden sich neben ausgedehnter eitriger Bronchitis zahlreiche zum Teil konflu-

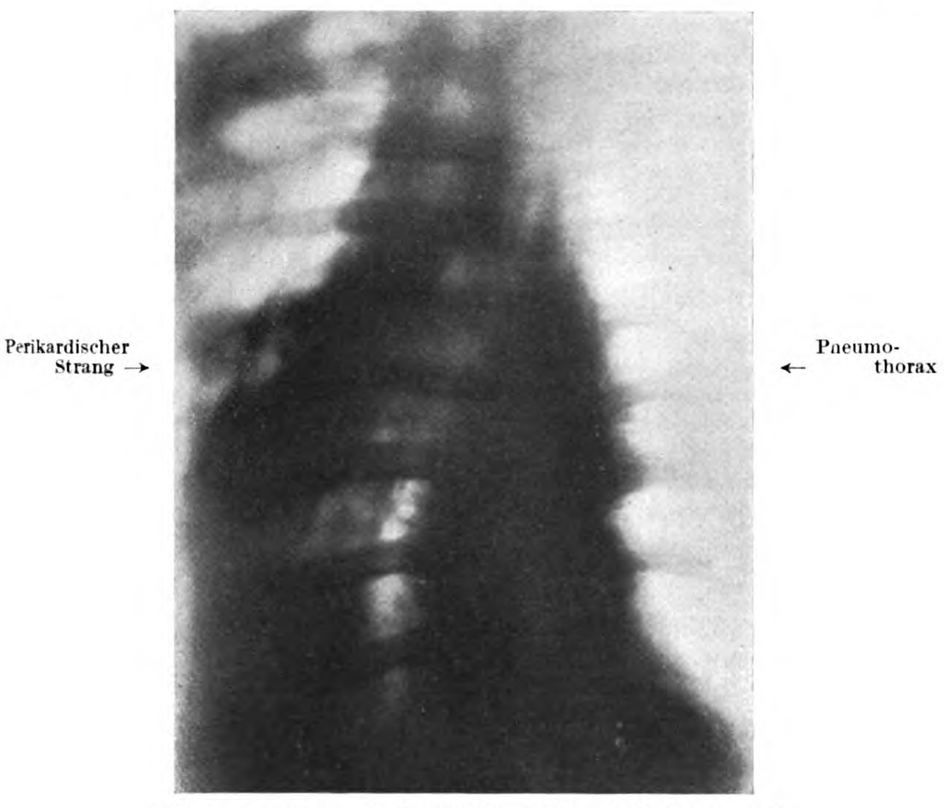


Abb. 2. Im sehr verbreiterten Herzschatten Aufhellung durch Luft. Zu beiden Seiten des Herzens dicke Schwielen.

ierende käsige und pneumonische Herde, teils auch kleine stecknadelkopfgroße Knötchen.

Das äußere Perikardblatt ist schwielig verdickt, stark gespannt, nach vorn gewölbt und in großer Ausdehnung mit dem Brustbein, der 4., 5. und 6. Rippe und der Wirbelsäule verwachsen. Auch mit der linken Pleura bestehen leichtere Verklebungen. Etwa in der Mitte des rechten Vorhofes befindet sich eine besonders dicke und straffe, breite, mit Eiter und Detritus bedeckte Verwachsung mit der rechten Pleura. Eine sichere Verbindung mit dem Pneumothorax, die wahrscheinlich wohl an dieser Stelle bestanden hat, läßt sich nicht nachweisen, weil trotz aller Vorsicht die mit dem Perikard verwachsene brüchige Pleura einreißt. Bei der Punktion des Herzbeutels entleert sich Luft, die aber nicht nach Schwefelwasserstoff riecht. Sofort fällt der bis dahin äußerst stramm gespannte Herzbeutel zusammen. Bei Eröffnung des Herzbeutels finden sich ungefähr 3 Tee-

löffel hämorrhagischer Flüssigkeit. An beiden Blättern des Perikards, besonders auf der vorderen rechten Fläche des visceralen Blattes finden sich ausgedehnte Sehnenflecken mit unebener Oberfläche. Tuberkel lassen sich mit bloßem Auge nicht erkennen. Dagegen sieht man käsige Zerfallsmassen, die in der Innenseite des visceralen Blattes und in das Granulationsgewebe eingelagert sind.

Das Herz selbst ist schlaff und dilatiert, die Wände sind nicht hypertrophisch, der Klappenapparat ist in Ordnung. Am Endokard keine sichtbaren Veränderungen.

Von der Untersuchung der anderen Organe mußte aus äußeren Gründen Abstand genommen werden.

Die Sektion der Brusthöhle ergab demgemäß in voller Übereinstimmung mit dem klinischen Befunde: Ulceröse Tuberkulose der rechten Lunge, Seropneumothorax rechts, eitrige Bronchitis, diffuse miliare und käsige Tuberkulose der linken Lunge, Tuberkulose des Herzbeutels, Flüssigkeit und Gasansammlung im Herzbeutel, ausgedehnte schwielige Verwachsung des Herzbeutels mit dem Brustfell der vorderen Brustwand und der Wirbelsäule. Dilatation beider Herzhälften.

Dieser Fall ist also erstens dadurch bemerkenswert, daß, was wohl sicher ein äußerst seltenes Ereignis ist, gleichzeitig ein Pneumothorax und ein Pneumoperikard bestanden hat.

In der Literatur werden, soweit ich sehe, nur 2 ähnliche Fälle beschrieben. 1 Fall von Eisenlohr[1]), und 1 Fall von Sievers[2]). In beiden Fällen war aus einem Pyopneumothorax Luft und Eiter in den Herzbeutel eingedrungen. Nicht viel häufiger sind die Fälle, in denen überhaupt durch irgendwelche Kommunikation mit der Lunge Luft in das Perikard eingedrungen ist; mehrere dieser Fälle sind dabei durchaus nicht völlig geklärt. So beschreibt Mac Dowel[3]) einen Fall, bei dem scheinbar nach Durchbruch einer Lungenkaverne ein Pneumokardium entstand; es ist aber nicht bewiesen, ob nicht — was mehrfach beobachtet ist — das perikarditische Exsudat primär bestanden hat und in die Lunge durchgebrochen ist. Es kommen nämlich auch, wenn auch selten, Perforationen des Herzbeutels in der Richtung von innen nach außen vor, durch die natürlich auch Luft mit in das Perikard eintritt. (Müller[4]), v. Wyss[5]), Sabattier und Fabricius[6]).) Die von Morel-Lavall[7]) angeführten Fälle einer gleichzeitigen Ruptur von Lunge und Perikard sind ähnlich.

Da in diesem von mir beobachteten Falle weder eine äußere Verletzung des Brustkorbes (die bekanntlich die häufigste Ursache eines Pneumoperikardiums ist) bestand, noch der Durchbruch eines primären perikarditischen Exsudats in die Lunge durch irgendwelche Umstände anzunehmen wäre, auch die Entstehung von Gasen durch gasbildende Bazillen im Perikard bei dem fehlenden Schwefelwasserstoffgeruch auszuschließen war, bleibt wohl nur die Erklärung übrig, daß die straffe, derbe Verwachsung zwischen der rechten Pleura und dem Herzbeutel,

[1]) Eisenlohr, Berl. klin. Wochenschr. 1873, Nr. 40.
[2]) Sievers, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 12.
[3]) Mac Dowel, bei Stokes.
[4]) Müller, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **24**.
[5]) v. Wyss, Habilit.-Schrift. Breslau 1866.
[6]) Bei Wyss.
[7]) Morel-Lavallé, Gaz. méd. de Paris **46**. 1864.



die ja außerordentlich morsch war, bei den schweren dyspnoischen Anfällen, unter denen der Patient litt, überdehnt wurde, und daß mit ihr die Pleura einriß. Wie weit geschwürige Prozesse diesen mechanischen Vorgang unterstützt haben, war nicht zu entscheiden.

Die zweite äußerst bemerkenswerte Tatsache war, daß sich sicher schon lange vor diesem Ereignis eine schwielige Mediastino-Perikarditis entwickelt hatte, die das Herz mit einem massiven Panzer umgeben hatte, der aber durch die Luftansammlung in dem Herzbeutel gewissermaßen ausgepolstert war. Wie derartige produktive Perikarditiden entstehen, ist besonders von Orth[1]) klar dargestellt.

Bedürfen die anatomischen Vorgänge keiner weiteren Erörterung, so muß doch auf die eigenartigen klinischen Erscheinungen näher eingegangen werden.

Die Diagnose der Lungenveränderungen und des Seropneumothorax hatten keine Schwierigkeit gemacht, dagegen mußten bei der Deutung der Befunde, die am Herzen erhoben wurden, mannigfache Bedenken auftauchen. Der tympanitische Schall innerhalb der Herzfigur deutete ja zweifellos auf eine Luftansammlung hin; zweifelhaft konnte aber zunächst die Entscheidung sein, ob sich die Luft im Perikard oder in dem Raum zwischen vorderer Brustwand und Herzbeutel befindet. Die Differentialdiagnose zwischen Pneumokard und extraperikardialem Emphysem kann in der Tat außerordentliche Schwierigkeiten bieten.

Während für das Pneumoperikardium sehr charakteristische metallische akustische Phänomene (glockenartige Töne, Mühlradgeräusch) sprechen, fehlen derartige Erscheinungen beim Emphysem im allgemeinen. Von Petersen[2]) wird allerdings bei einem von ihm beobachteten Falle eines angeblichen Emphysems zwischen Pleura perikardiaca und Perikardium parietale ein metallisches Distanzgeräusch beschrieben, scheinbar wurde auch von Schotten[3]) ein ähnliches Phänomen bei einem Falle von mediastinalem Emphysem beobachtet. Ob indessen diese beiden Fälle überhaupt extrapericardiale Emphyseme waren, und ob es sich nicht doch um Gasansammlungen im Pneumopericard handelte, erscheint mir noch keinesfalls erwiesen und wird auch von Friedrich Müller angezweifelt. Ich habe jedenfalls niemals metallische Phänomene bei mediastinalem Emphysem beobachtet. Als zweites wichtiges differentialdiagnostisches Moment gilt von jeher ein für mediastinales Emphysem charakteristisches mit der Herzaktion synchrones feinblasiges Knistern, das von F. A. Hoffmann[4]), Friedrich

[1]) Orth, Lehrbuch d. spez. path. Anat. Berlin 1887.
[2]) Petersen, Berl. klin. Wochenschr. 1884, Nr. 44.
[3]) Schotten, Berl. klin. Wochenschr. 1886.
[4]) F. A. Hoffmann, Sp. P. v. Nothnagel, Erkr. d. Mediastinum, Bd. XIII.

Müller[1]), Sahli[2]) und von v. Bergmann[3]) beschrieben wird. Derartige präcordiale Emphysengeräusche bestanden nicht. Ein weiteres wichtiges differentialdiagnostisches Moment kann bisweilen das Auftreten von Hautemphysemen in der Halsgegend bei echtem Mediastinalemphysem sein. Ich habe indessen mehrfach ausgedehnte Luftansammlungen im Mediastinum beobachtet, ohne daß auch nur eine Spur eines Hautemphysems bestand. Das Verschwinden der Herzdämpfung und der sichtbaren und fühlbaren Herzaktion, das in gewissen Fällen von mediastinalem Emphysem vorkommt, kann zwar für die Differentialdiagnose gegen Pneumothorax wichtig sein, ist aber bei der Entscheidung zwischen Pneumoperikardium und mediastinalem Emphysem naturgemäß ohne jeden Wert. Schließlich sei noch darauf verwiesen, daß in dem von Ljungdahl[4]) beschriebenen Falle von Pneumoperikardium die Diagnose dadurch gesichert wurde, daß ein lautes pericarditisches Reibegeräusch mit der Ansammlung von Luft verschwand und nach der Resorption der Luft wieder auftrat.

Bei dem von mir hier mitgeteilten Falle lagen die Verhältnisse besonders kompliziert, weil keins der charakteristischen metallischen Phänomene nachweisbar war. Das Fehlen dieser Zeichen könnte zunächst gegen ein Pneumoperikardium sprechen. Aber der Umstand, daß das mit der Herzaktion synchronen Knistern nicht bestand, vor allem aber doch die genau in dem Gebiet des Perikards lokalisierbare hochtympanitische Dämpfung sprachen doch sehr für ein Pneumoperikardium.

Daß auch die Röntgendiagnostik nicht ganz eindeutig ist, zeigt ein Vergleich des Bildes von dem von mir beschriebenen Falle mit dem Bilde eines mediastinalen Pneumothorax, das G. v. Bergmann wiedergibt. Die Bilder sind sehr ähnlich. (Erkrank. d. Mediastinum im Hdb. v. Mohr-Staehelin. Bd. II S. 188.)

Weshalb in diesem Fall die metallischen Geräusche fehlten, ist nicht leicht zu sagen. Ich möchte aber annehmen, daß die Fixation des parietalen Blattes des Perikards die Metallphänomene unterdrückt hat, so wie eine Glocke nicht tönt, deren Wandung am Schwingen verhindert wird.

Was den zweiten Teil der klinischen Diagnose betrifft, so wurde zwar aus dem ganzen klinischen Bilde und auf Grund von Erfahrungen, die ich in ähnlichen Fällen gemacht hatte, die Mediastinoperikarditis richtig erkannt. Es blieb aber auffällig, daß die schon von Friedreich[5])

[1]) Friedrich Müller, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 11.

[2]) Sahli, Lehrb. der klin. Untersuchungsmethoden. Leipzig, Wien 1908.

[3]) v. Bergmann, Hdb. d. inn. Mediz. v. Mohr-Staehelin, Erkrankung des Mediastinum, Bd. II.

[4]) Ljungdahl, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 111.

[5]) Friedreich, Krankheiten des Herzens, Erlangen 1867.



beschriebenen und seitdem mehrfach bestätigten charakteristischen drei Symptome fast ganz fehlten: die breite systolische Einziehung an Stelle des Spitzenstoßes, der diastolische Schleuderton und der diastolische Venenkollaps.

Das Fehlen eines systolischen Herzspitzenstoßes und die systolische Einziehung an Stelle desselben, der negative Spitzenstoß, ist seit der ersten Mitteilung von Scoda als wichtiges Zeichen der perikardialen Obliteration mehrfach, besonders von Bamberger, Friedreich und Schrötter sehr hoch bewertet worden. Ich kann indessen nur Umber[1]) zustimmen, wenn er sagt, daß man diese Art von systolischen Einziehungen auch verhältnismäßig oft bei mageren Phthisikern beobachtet, bei denen Verwachsungen oder Starrheit der benachbarten Lungenteile die Ausfüllung des infolge der Systole entstehenden Vakuums durch die Lunge unmöglich machen. Nach der Statistik von Umber wiesen unter vierzehn seiner obduzierten Fälle, bei denen sich als Nebenbefund eine mehr oder weniger ausgedehnte adhäsive Perikarditis befand, nur 4 Fälle während des Lebens auf Herzbeutelverwachsungen hin. Nach einer Zusammenstellung von Wells[2]) ist dieses Symptom sogar noch seltener. Nach meinen Erfahrungen ist die systolische Einziehung bei den so häufigen Verwachsungen der Perikardblätter bei Tuberkulose ein durchaus nur in Ausnahmefällen nachweisbares Symptom und überhaupt nur in Verbindung mit dem mechanischen paradoxen Pulse [Wenckebach[3])] ein zuverlässiges Zeichen. Wenn ich also der systolischen Einziehung für die Diagnose der adhäsiven Perikarditis keinerlei Bedeutung zusprechen möchte, so glaube ich, daß sie für die Diagnose der kardio-mediastinalen Verwachsung von Wichtigkeit ist. Allerdings besteht auch hier die Einschränkung, daß systolische Einziehungen, besonders bei Schrumpfungsprozessen des linken Unterlappens der Lunge auch ohne Verwachsungen des Perikards mit dem knöchernen Gerüst gar nicht selten vorkommen. Solche Einziehungen erstrecken sich dann aber nur auf kleine Bezirke, während im allgemeinen auch bei verhältnismäßig kleinem Umfange der kardio-mediastinalen Verwachsung eine breite systolische Einziehung besteht, die sich nicht nur auf den Bereich mehrerer Rippen und des unteren Sternalabschnittes, sondern oft auch auf das Epigastrium ausdehnt. Von einer derartigen breiten Einziehung war hier keine Rede; sie beschränkte sich nur auf einen etwa 10-Pfennig-großen Bezirk im fünften Intercostalraum. Im Gegensatz zu allen anderen Beobachtungen, die ich bisher gemacht habe, bestand ferner neben der Einziehung der deutliche, verbreiterte Spitzenstoß. Dieser unzweifelhafte Spitzenstoß war

[1]) Umber, Herzbeutelentzündung usw., Deutsche Klinik, Bd. IV. 1—3.
[2]) Wells, Americ. journ. of the med. sciences 1903.
[3]) Wenckebach, Zeitschr. f. klin. Med. 1910. 71.



nicht etwa mit dem diastolischen Hervorschnellen der vorher systolisch eingezogenen Brustwand zu verwechseln, das durch einen eigenartigen diastolischen Klapp charakterisiert wird, von Friedreich (l. c.) zuerst beschrieben, von Brauer[1]) und Umber (l. c.) eingehend gewürdigt und auch von mir stets bei externer adhäsiver Perikarditis beobachtet worden ist.

Diese eigenartigen Erscheinungen, die zunächst geeignet waren, das klinische Bild zu verwischen, können wohl nur so gedeutet werden, daß durch die Luftansammlung im Herzbeutel eine elastische Hülle um das Herz gelegt worden ist, die die Zugwirkung der kardio-mediastinalen Verwachsung sehr erheblich abschwächte und ihre Wirksamkeit auf die vordere Brustwand trotz ihrer Ausdehnung herabsetzte. Durch diese Luftschicht konnte die Herzspitze ohne selbst die Brustwand zu erreichen, ihren Stoß nach vorn fortpflanzen, der ohne daß etwa eine Hypertrophie des rechten Ventrikels bestand, lediglich durch die Übertragung, wie man sich durch einen Stoß an einen luftgefüllten Ball überzeugen kann, verbreitert wurde.

Wenn in der Literatur mehrfach Fälle beschrieben wurden, bei dem systolische Einziehungen fehlten, so ist in keinem dieser Fälle festgestellt, ob sich die Verwachsung, wie bei diesem Kranken, auch tatsächlich auf die vordere Brustwand erstreckte.

Wie bereits erwähnt, bestand auch der eigenartige diastolische, laut klappende dritte Ton nicht, den ich sonst niemals in Fällen von ausgedehnterer Mediastino-Perikarditis vermißt habe.

Dieser dritte Herzton ist von Friedreich selbst dadurch erklärt worden, daß er durch das Zurückschnellen der vorher systolisch eingezogenen knöchernen Brustwand in die Gleichgewichtslage entsteht. Da er aber auch nach Entfernung der knöchernen Brustwand durchaus erhalten bleibt, ist diese Annahme jedenfalls falsch. Brauer glaubt an eine aktive Tätigkeit der Ventrikelmuskulatur im Beginn der Diastole, Umber hält es aber für wahrscheinlicher, daß es sich um die Wirkung des diastolischen Rückstoßes handelt, der aber infolge der Hemmungen der Herzbewegung durch die Herzbeutelverwachsungen etwas später als der Aortenklappenton an der Herzspitze zur Geltung kommt, indem gewissermaßen das Herz durch den diastolischen Rückstoß mit seiner Spitze gegen die Brustwand herangehebelt wird, wobei bestimmte Verwachsungen, vermutlich mit der Wirbelsäule der hinteren Brustwand als Hypomochlion zwischen Aortenklappen und Herzspitze dienen. Eine ähnliche Erklärung gibt auch Brugsch[2]), der den protodiastolischen Ton wie beim Galopprhythmus aus einer Schwäche des Ventrikels erklärt.

Ob diese „Schwäche des Ventrikels" immer die Ursache des protodiastolischen Tones beim Galopprhythmus ist, oder ob, wie Krehl annimmt, der präsystolische Teil der Muskelton des sich kontrahierenden Vorhofes ist, der dann zustandekommt, wenn der Rhythmus, in dem Vorhof und Ventrikel schlagen, gestört ist, wird schwer zu entscheiden sein, weil die Ursache dieser supponierten, abnorm

[1]) Brauer, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1904.

[2]) Brugsch und Schittenhelm, Lehrb. kl. Unters.-Meth. Berlin 1911.



starken Kontraktion durchaus zweifelhaft bleibt. (Krehl, l. c., Kriege und Schmall[1]). In 2 Fällen von ausgedehnter Mediastinoperikarditis, in denen ich Kardiogramme aufnehmen konnte, verlief die Kurve ganz ähnlich wie in dem von Kriege und Schmall wiedergegebenen Kardiogramm von Galopprhythmus bei organisch gesunden Herzen, das sich allerdings nicht ganz mit dem Umberschen Kardiogramm bei Mediastinoperikarditis deckt.

Jedenfalls muß auch hier die Luftansammlung im Perikard in besonderer Weise gewirkt haben, denn da die Herztöne durchaus laut waren, kann nicht angenommen werden, daß etwa durch das Pneumoperikardium der protodiastolische Ton der Wahrnehmung entzogen wurde. Es scheint mir viel wahrscheinlicher, daß auch hier der Luftmantel die gewaltsame Kontraktion des Ventrikels gemildert und dadurch das Auftreten des protodiastolischen Tones verhindert hat.

Wahrscheinlich war also durch den Umstand, daß das Herz von einer Lufthülle umschlossen war, die Saugwirkung im Thorax, die sonst durch die mediastinalen Verwachsungen entsteht, äußerst gering. Die fehlende Saugwirkung äußerte sich demgemäß in der geringen systolischen Einziehung in dem nur wenig ausgeprägten Venenkollaps und in dem Fehlen des sonst stets mit dem protodiastolischen Tone verbundenen Herzschleudern.

Eine wichtige Tatsache ist ferner, daß trotz der ausgedehnten Verwachsungen kein paradoxer Puls bestand, der ja von Hoppe, Griesinger und besonders von Kussmaul[2]) als ein pathognostisches Zeichen für diese Zustände beschrieben worden ist. Es kann indessen nach meinen Erfahrungen nicht zweifelhaft sein, daß der Pulsus paradoxus häufig, selbst bei ausgedehnten Verwachsungen fehlt, andererseits auch bei rein exsudativer Perikarditis ja sogar bei gewissen Fällen von Herzschwäche (Riegel), und auch rein neurogen vorkommt (Gauböck). Wenn auch G. v. Bergmann zuzustimmen ist, daß der paradoxe Puls für die Diagnose der Mediastinitis wertvoll sein kann, so möchte ich doch nach meinen Erfahrungen, diesem Symptom nur dann eine entscheidende Bedeutung zu sprechen, wenn es sich um einen mechanischen nicht nur um einen dynamischen P. paradoxus (Wenckebach) handelt, mit diastolischem Venenkollaps vereinigt ist. Ob in diesem Falle die Luftansammlung im Perikard die Entstehung des Pulses paradoxus verhindert hat, ist bei der Unsicherheit, die überhaupt über die Entstehung dieser Pulsabnormität herrscht, schwer zu entscheiden.

Bemerkenswert war ferner, daß der N. recurrens, der in einzelnen Fällen in die Verwachsung einbezogen und gelähmt gefunden worden ist [Riegel[3]), Bäumler[4])], intakt war.

[1]) Kriege und Schmall, Zeitschr. f. klin. Med. 18.

[2]) Kußmaul, Berl. klin. Wochenschr. 1873, Nr. 37.

[3]) Riegel, Die Diagnose der Pericardverwachsung. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. Nr. 177.

[4]) Bäumler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 2. 1867.



Während also die charakteristischsten Zeichen der kardio-mediastinalen Verwachsungen infolge der Luftansammlung im Herzbeutel fehlten, bestanden zwei Symptome mit großer Deutlichkeit, nämlich die mangelhafte Verschieblichkeit des Herzens bei der Lageveränderung des Körpers und die Unbeweglichkeit des Brustbeins beim Inspirieren.

Daß die Verschieblichkeit des normalen Herzens oft sehr erheblich ist, ist zuerst von C. Gerhardt gezeigt worden. Indessen ist doch in einer nicht kleinen Anzahl von Fällen die Verschiebbarkeit des normalen Herzens außerordentlich gering, was auch von A, Hoffmann[1]) und Umber (l. c.) hervorgehoben wird, ohne daß sich für diese Tatsache eine befriedigende Erklärung geben ließe.

Die mangelnde Verschieblichkeit des Herzens ist besonders von Robert Law als ein wichtiges, von ihm mehrfach durch die Sektion bestätigtes Zeichen mediastinoperikardialer Verwachsungen angesehen worden[2]). Daß indessen auch dieses Symptom trügerisch sein kann, ergibt eine neuerdings von Bäumler[3]) mitgeteilte Krankengeschichte eines Mannes, bei dem eine fast völlig fehlende Verschieblichkeit des Herzens irrtümlicherweise zu der Diagnose der Herzbeutelverwachsung geführt hatte. Dieser außerordentlich interessante Bäumlersche Fall scheint mir aber durchaus eine Ausnahme darzustellen; im allgemeinen wird man doch wohl, wie es auch hier geschehen ist, aus der völlig fehlenden Verschiebbarkeit des Herzens, insbesondere auch aus der Tatsache, daß das Herz auch beim Wechsel von Liegen und Stehen nicht herabsank [Achelis[4])], mit großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose kardio-mediastinaler Verwachsungen stellen dürfen.

Sehr deutlich war die Unbeweglichkeit des Brustbeins beim Inspirieren, ein Symptom auf das zuerst Wenckebach (l. c.) hingewiesen hat.

War das Röntgenbild für die Frage, ob es sich um ein Pneumopericard oder einen mediastinalen Pneumothorax handelte, nicht beweisend, so sind doch die dicken Adhaesionsstränge so auffallend, daß die Röntgendiagnose der adhaesiven Mediastino-Pericarditis in diesem Falle — im Gegensatz zu häufig unsicheren Röntgenbildern (A. Hoffmann l. c.) — unzweifelhaft war.

Der Leichenbefund am Herzen erfordert noch einige Worte. Wie aus dem Sektionsbefund hervorgeht, war das Herz zwar erheblich dilatiert, jedoch nicht hypertrophisch, obgleich vier Faktoren zusammen-

[1]) A. Hoffmann, Lehrb. d. funktion. Diagnostik. Wiesbaden 1920.
[2]) Robert Law, The Dublin Quarterly journ. of Med. sc. **11**.
[3]) Bäumler, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 26.
[4]) Achelis, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**.



gekommen waren, die für die Leistung des Herzens nicht gleichgültig sein können: die tuberkulösen Veränderungen der Lunge, der Pneumothorax, die ausgedehnten Verwachsungen des Pericards und die Ansammlung von Luft im Herzbeutel.

Durch die bekannten Versuche von Lichtheim, Tigerstedt und D. Gerhardt wissen wir indessen, daß das Abbinden des größten Teiles der Lungengefäße fast gar keinen Einfluß auf die Druckverhältnisse im großen und kleinen Kreislauf ausübt, weil die Weite der Lungengefäßbahnen so groß ist, daß sie ohne Erhöhung der Widerstände eine Einschränkung auf etwa die Hälfte verträgt und die reflektorische Erweiterung der übrigen Lungengefäße den Effekt der Abbindung allmählich kompensiert. Daher wirken auch ulceröse Prozesse in der Lunge viel weniger als chronische fibröse Phthisen auf die Druckverhältnisse im rechten Herzen ein [Arthur Mayer[1])]. Auch Luftansammlungen in der Pleurahöhle sind, wenn sie nicht unter einem allzu hohen Drucke stehen, ebensowenig wie Flüssigkeitsansammlungen von nennenswertem Einfluß auf den rechten Ventrikel. Bemerkenswerterweise scheinen auch perikarditische Verwachsungen, wie schon Stockes richtig beobachtete und wie von Gairdner und Friedreich und neuerdings von Romberg[2]) und K. Hirsch[3]) wieder hervorheben, nicht zu einer Hypertrophie des Herzens zu führen. Auch in sämtlichen von mir beobachteten und durch Autopsie bestätigten Fällen von Mediastinoperikarditis war, sofern nicht andere Organerkrankungen bestanden, eine Hypertrophie des Herzens nicht nachweisbar. Sie fand sich dagegen bei den Fällen, in denen die Mediastinoperikarditis mit einer chronischen fibrösen Phthise, ausgedehnten Pleuraverwachsungen, oder jenen bekannten Veränderungen in der Leber vereinigt war, die als Picksche Pseudo-Cirrhose beschrieben wird. Selbst in einem Falle, in dem die mediastinalen Verwachsungen zweifellos viele Jahre lang bestanden hatten, ließ sich eine Hypertrophie nicht nachweisen. Bei der Beurteilung dieser häufig recht komplizierten Beziehungen müssen natürlich Myocardveränderungen ausgeschlossen werden. So sah ich in zwei Fällen mit mäßiger Verwachsung, aber ausgedehnter Myokarditis eine erhebliche Hypertrophie. Es wird aber wohl häufig sehr schwer sein zu entscheiden, wie weit für Hypertrophieen myokarditische Prozesse in Betracht kommen, und wie der Mechanismus der Verwachsung im einzelnen die Funktion des Herzens erschwert. Ausgedehnte Verwachsungen können z. B. sehr wohl beweglich sein und dem Herzen einen genügenden Spielraum lassen, während sehr viel geringere Verklebungen die Herzaktion viel empfindlicher schädigen können. Zwei-

[1]) Arthur Mayer, Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 50.
[2]) E. Romberg, Herzkrankheiten in Ebstein-Schwalbes Handbuch.
[3]) K. Hirsch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 68.



fellos trifft Krehl das Richtige, wenn er sagt[1]): „Die Art der Erscheinungen wird ganz von den Bedingungen des einzelnen Falles abhängen.“ Daß das Herz durch die Luftansammlung im Perikard zu einer erheblichen Mehrleistung gezwungen wird, erscheint nicht wahrscheinlich, denn die Luftansammlungen werden, wie ich, bei aus therapeutischen Gründen vorgenommenen, Lufteinblasungen beobachten konnte, außerordentlich schnell resorbiert. Ich konnte auch in zwei Fällen, in denen nach dem Vorgange von Alexander[2]) und Gesellschap[3]) nach Punktion perikarditischer Exsudate Luft in den Herzbeutel eingeblasen wurde, keinerlei Veränderungen der Herztätigkeit feststellen. Auch die Kardiogramme zeigten keinerlei Abweichung von der Norm.

Schließlich möchte ich noch mit einigen Worten auf die gewiß seltene Tatsache hinweisen, daß sich bei der Perkussion drei Zonen nebeneinander ergaben, in denen tympanitischer, wenn auch durch besondere Nuancen und Tonhöhe voneinander trennbarer, Schall bestand: über dem Pneumoperikard, über der kollabierten Lunge und über dem Sero-Pneumothorax. Ohne hier im einzelnen auf die Theorie des tympanitischen Perkussionsschalles eingehen zu können, scheint mir das Auftreten des tympanitischen Schalles mit seinen besonderen Modifikationen über diesen drei anatomisch so verschiedenen Bezirken durchaus eine Bestätigung der Ausführungen von May und Lindemann[4]) über die Entstehung des tympanitischen und nichttympanitischen Perkussionsschalles zu sein, auf die ich verweise. Der tympanitische Schall ist eben der Ausdruck dafür, daß das Volumen der Luft in dem Raum, über dem er entsteht, nicht unter einen bestimmten Wert gesunken ist, und hängt in erster Reihe von der gegenseitigen Adaptierungsfähigkeit der Luft- und Membranschwingungen ab.

---

[1]) Krehl, Die Erkrankung des Herzmuskels, Nothnagels spez. Path. Bd. XV.
[2]) Alexander, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. **15**, Nr. 10.
[3]) Gesellschap, ref. in Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1910, S. 324.
[4]) May und Lindemann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **68**.

(Aus der I. Med. Klinik der Charité [Leiter: Geh. Rat Prof. Dr. W. His].)

Wirkt die pharmakologische Beeinflussung des vegetativen Nervensystems auf das weiße Blutbild?

Von

Dr. H. Wollenberg,
Volontärarzt.

Bald nachdem Eppinger und Hess den Begriff der „Vagotonie" eingeführt hatten, wurde ein Blutbild aufgestellt, welches dieser vagotonischen Diathese entsprechen sollte, nämlich eine relative resp. absolute Lymphocytose zusammen mit einer mehr oder weniger ausgesprochenen Eosinophilie (Eppinger und Hess, Dziembowski, Neumann u. a.) und der Antagonismus zwischen den beiden vegetativen Systemen, dem parasympathischen (autonomen) und dem sympathischen wurde auch verantwortlich gemacht für die Verschiedenartigkeit in der Zusammensetzung der einzelnen Zellklassen: Bertelli, Falta und Schweeger stellten jenem parasympathischen Typus des Blutbildes den sympathischen gegenüber, welchen sie durch Hyp- resp. Aneosinophilie kombiniert mit neutrophiler Hyperleukocytose charakterisierten, da sie im Tierversuche durch Heraufsetzung des betreffenden Tonus durch Pilocarpin- oder Adrenalininjektionen stets das zu erwartende Blutbild hervorrufen konnten.

Die Befunde Bertellis haben zahlreiche Bestätigung, aber ebenso zahlreiche Ablehnung gefunden. Darüber, daß beim vagotonisch stigmatisierten Menschen Lymphocytose und eine gewisse Eosinophilie die Regel ist, scheint Übereinstimmung zu herrschen, doch dasselbe Blutbild finden andere Forscher bei Sympathikotonikern, und Möwes führt ganz allgemein die Lymphocytose auf eine Minderwertigkeit des Gesamtorganismus zurück. Weit auseinander aber gehen die Ansichten über die Beeinflussung der prozentualen Zellverteilung durch künstliche Heraufsetzung des Vagustonus. Während Pilocarpin bei Caro, Horbascewski, Rieder, Roux, Wilkinson als allgemeines Leukocytotikum, bei Falta, Harvey, Waldstein, Scforscewski und Wasserberg, Frey, Stäubli u. a. als Lymphocytotikum gilt, fanden Pichler, Aschenheim und Pomono es ohne konstante Wirkung auf die Lymphocyten, und während Bertelli, Falta und Schweeger,

Port und Brunow, Schwenker und Schlecht nach Pilocarpininjektionen stets Eosinophilie hervorrufen konnten, leugnen Schenk z. B. und Nägeli jeden feststellbaren Einfluß des Pilocarpins auf die eosinophilen Zellen des peripheren Blutes.

Anderseits ist die von Bertelli, Schwenker und Schlecht nach Adrenalininjektionen behauptete Hyp- resp. Aneosinophilie zwar durchaus nicht von allen Nachuntersuchern bestätigt worden — im Gegenteil konnten Frey, Schenk u. a. höchstens ein Schwanken der Eosinophilen im geringen Maße feststellen — doch ist die nach der Injektion fast augenblicklich eintretende Leukocytenvermehrung so konstant, daß darüber Einigkeit besteht.

Frey hat gefunden, daß in der Regel anfangs die Lymphocyten stark vermehrt erscheinen, wobei die Neutrophilen in ihrer Zahl eher etwas zurückgehen (I. Phase), während die II. Phase durch ein starkes Ansteigen der Neutrophilen charakterisiert ist, und da er in der I. Phase, die er als eine Mobilisierung der Lymphocytendepots der Milz auffaßt, einen Prüfstein für die Funktionsfähigkeit dieses Organs erblickt, hat er dieser Lymphocytenausschwemmung den größten Wert beigelegt.

Die Freyschen Phasen und seine Schlußfolgerungen sind auf mehrfache Art angegriffen worden. Einerseits wird die von ihm für die I. Phase behauptete Notwendigkeit einer funktionstüchtigen Milz bestritten (Schenk, Öhme, Walterhöfer u. a.) anderseits werden von verschiedenen Nachuntersuchern auch bei günstigsten Versuchsbedingungen — normale Milz, Sympathikotoniker — die beiden Phasen nicht mit der erforderlichen Regelmäßigkeit gefunden.

Atropin wiederum, das als vaguslähmendes Pharmakon ein „sympathikotonisches" Blutbild hervorrufen müßte, erzeugte bei Horbascewski und Bohland Leukopenie, bei Wilkinson, Dogen und Billet Leukocytose und ist nach Frey ohne jede Wirkung auf die Leukocyten.

Man sieht also, daß die Frage nach der Beeinflussung des weißen Blutbildes durch die Gifte des vegetativen Nervensystems, deren Lösung auf den ersten Blick so einfach durch eine geeignete Versuchsreihe möglich erscheint, trotz der langjährigen darauf verwandten Arbeit immer noch recht verschieden beantwortet wird. Wenn man auch von den Arbeiten jener Autoren absieht, die in völliger Verkennung der Entstehung eines Blutbildes, z. B. wie Schlund durch eine nach der operativen Entfernung einer Nebenniere — wie fast nach allen schwereren Eingriffen — entstandenen (relativen) Lymphocytopenie die Notwendigkeit des Adrenalins für den Ersatz der Lymphocyten beweisen wollen, so fällt es dennoch schwer, jene Widersprüche zu erklären.



Teilweise ist sicherlich der schon von Schenk scharf betonte Unterschied zwischen konstitutionell erhöhtem Tonus und der experimentell erzeugten Tonuserhöhung nicht genügend berücksichtigt worden, anderseits aber haben viele Forscher ihre Resultate bei Tieren gefunden und die Reaktion von Tier und Mensch und sogar der einzelnen Menschen untereinander auf die vegetativen Nervengifte ist so verschieden, daß dadurch manche gegenteilige Beobachtung verständlich wird. Auch spielt der Zeitpunkt der Untersuchung eine wichtige Rolle, denn wenn man nach Stunden, oder sogar erst nach Tagen untersucht, wie es anfangs öfters gemacht wurde, kann man bei der Flüchtigkeit der Wirkung nicht erwarten, irgendwelche spezifische Veränderung noch festgehalten zu haben.

Ich habe in einer größeren Versuchsreihe[1]) die Behauptung Faltas, daß „Substanzen, welche eine bedeutende Tonuserhöhung in den Erfolgsorganen der rein sympathischen Nerven bewirken, durch einen intensiven Knochenmarksreiz langdauernde neutrophile Hyperleukocytosen mit Hyp- bzw. Aneosinophilie erzeugen, Substanzen, welche eine starke Tonuserhöhung in den Erfolgsorganen der autonomen Nerven bedingen, eine Zurückhaltung der neutrophilen Zellen in den inneren Organen, absolute Vermehrung der Mononukleären und mehr oder weniger ausgesprochene Hypereosinophilie, endlich meist konsekutiv Umschlag in ein neutrophiles, aneosinophiles Blutbild hervorrufen“, bei gesunden und kranken Menschen nachgeprüft.

Zählungen wurden die erste Stunde jede 10—15 Minuten, darauf stundenweise vorgenommen. Differenziert wurde nach der Schillingschen Methode um die zur Erkennung einer stärkeren Knochenmarksreizung höchst wichtige Arnethsche Kernverschiebung innerhalb des Leukocytenbildes festzuhalten.

Wenn auch meine Resultate, wie es nach den so widersprechenden Ergebnissen anderer Autoren zu erwarten war, keine eindeutige Wirkung der einzelnen Pharmaka erkennen ließen, so erlauben sie dennoch, zu einer strikten Ablehnung der Schlußfolgerungen Faltas zu kommen. Bei Bertelli, Falta und Schweeger spielt die „bedeutende Tonuserhöhung“ in den Erfolgsorganen die führende Rolle, die Veränderung des Blutbildes soll durch diese bewirkt werden, und man muß demnach verlangen, daß ein bestimmter Parallelismus besteht zwischen der Wirkung des Pharmakons auf das Blutbild und auf die Erfolgsorgane des vegetativen Nervensystems. Dieses ist aber durchaus nicht immer der Fall, im Gegenteil konnten wir manches Mal eine weitgehende Unabhängigkeit beider voneinander konstatieren.

[1]) Ich stütze mich auf ein Material von ca. 50 Versuchen.



Nr. 40 L. Pilocarpin 0,01 subcutan Milztumor

	Zahl der Leukocyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphocyten	Gr. Mononukleäre
vorher	8200	0,5	2,2	—	—	3,8	65,6	23,6	4.3
nach 15 Minuten .	7900	0,7	1,6	—	—	3,6	66,8	22,4	4,9
nach 30 Minuten .	7800	1,0	1,3	—	—	3,3	63,6	25,5	5,3
nach 45 Minuten .	7300	1,3	1,3	—	—	3,7	65,6	23,3	4,8
nach 60 Minuten .	6600	0,8	2,0	—	0,3	3,2	64,2	24,3	5,2
nach 5 Stunden . .	7400	0,6	2,4	—	—	3,3	64	24,3	5,4

Nach 5 Minuten starker Speichelfluß, nach 15 Minuten Augentränen und starkes, ca. 25 Minuten anhaltendes Schwitzen. Später Leibschmerzen und Stuhlgang.

Nr. 34 A. Pilocarpin 2 × 0,01 subcutan Milztumor

	Leukocyt.	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.
vorher	4400	1,0	4	—	—	6,5	50,0	32,5	5,0
nach 20 Minuten. .	4300	0,5	3	—	—	7,0	50,5	33,5	5,5
nach 40 Minuten. .	4250	0,5	3	—	—	6,5	50,0	35,5	4,5
nach 60 Minuten. .	4160	0,5	3	—	—	6,5	46,0	38,0	6,0
II. Injektion:									
nach 90 Minuten. .	3400	1,0	2,5	—	—	7,5	44,0	38,5	6,5
nach 150 Minuten .	3900	1,1	2,2	—	—	6,9	46,3	39,4	4,1
nach 210 Minuten .	3700	1,0	3,5	—	—	5,5	40,5	44,5	5,0
nach 390 Minuten .	4100	0,6	2,6	—	—	6,0	41,5	44,0	5,3

Kein Speichelfluß, kein Schwitzen, keine Blutdruckerniedrigung. Bei dem an erster Stelle wiedergegebenen Versuche sehen wir, wie sich das Blutbild nach der Injektion in keiner Weise ändert, während der starke Speichelfluß, das Schwitzen und die Darmerscheinungen deutlich die Wirkung des Pilocarpins auf das vegetative Nervensystem zeigen und anderseits die völlig normalen Prozentzahlen der einzelnen Zellklassen die Funktionstüchtigkeit der hämatopoetischen Organe beweisen. Bei dem zweiten Beispiele finden wir nicht den geringsten Einfluß auf die Endorgane der vegetativen Nerven, dagegen eine starke Beeinflussung des Blutbildes.

Im einzelnen zeigten die vegatativen Nervengifte folgende Einwirkung auf die Leukocyten.

I. Pilocarpin.

Eine das Maß der üblichen Tagesschwankungen überschreitende Veränderung der Leukocytenzahl habe ich nie hervorrufen können. Auch die Prozentzahlen der Eosinophilen hielten sich fast stets innerhalb der normalen Fehlergrenzen. Von zirka zwanzig verschiedenen Versuchspersonen gelang es mir nur bei einem Kranken durch Pilo-

carpininjektionen eine regelmäßige Vermehrung der Eosinophilen zu erzeugen. Es handelte sich um einen Jungen mit starken Ödemen auf endokriner Grundlage.

Ein Pilocarpinversuch Anfang Dezember blieb ohne jede erkennbare objektive und subjektive Wirkung. Im Laufe von 4 Wochen hatte sich das Blutbild — vielleicht durch eine kräftige Thyreoidinbehandlung — insofern geändert, als die Prozentzahlen der Eosinophilen von 7,5% auf 3,5% heruntergegangen waren. Am 9. I. 0,01 Piloc. hydro. subcutan; darauf beinahe sofort äußerst starker Speichelfluß, heftiges Schwitzen, Sehstörungen und leichte Trübung des Sensoriums. Nach 1 Stunde Reaktion vorüber. Blutbild:

Nr. 27a M.			Pilocarpin 0,01				Ödeme		
	Leukocyt.	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.
vorher 9. I.	5800	0,5	3,5	—	—	3,5	52,5	33,0	7,0
nach 15 Minuten. .	6100	0,5	7,0	—	—	2,0	45,0	40,5	5,0
nach 30 Minuten. .	6300	0,5	7,0	—	—	2,5	47,5	37,0	5,0
nach 45 Minuten. .	5900	0,5	6,0	—	—	2,5	49,5	35,0	6,5
nach 60 Minuten. .	6000	0,5	6,5	—	—	3,0	59,5	30,5	9,0
nach 6 Stunden . .	7000	—	6,5	—	—	3,0	50,0	33,0	7,5

In den nächsten Tagen täglich dieselbe Dosis Pilocarpin. Reaktion stets ebenso stark, einige Male auch Durchfall.

Nr. 27b M.			Pilocarpin 0,01				Ödeme		
	Leukocyt.	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.
vorher 11. I.. . . .	4900	0,5	4,0	—	—	2,5	53,0	32,5	7,5
nach 30 Minuten. .	5100	1,0	4,5	—	—	2,0	52,5	32,0	8,0
nach 60 Minuten. .	4200	0,5	7,5	—	—	1,5	42,0	40,5	8,0

Nr. 27c M.			Pilocarpin 0,01				Ödeme		
	Leukocyt.	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.
vorher 18. I.. . . .	4600	0,6	3,4	—	—	2,4	49,5	35,8	8,0
nach 90 Minuten. .	4300	—	5,5	—	—	2,5	48,5	37,0	6,5
nach 3 Stunden . .	7200	0,3	5,5	—	—	1,9	44,2	43,6	4,5
nach 6 Stunden . .	6600	—	6,2	—	—	2,3	39,2	46,3	6,0

Da bekanntlich schon die scheinbar unbedeutendsten Momente, wie Traumen, Geburtsarbeit und Übermüdung (Schwarz), Hyp- resp. Aneosinophilie hervorzurufen imstande sind, ist diese ausgesprochene Vermehrung der Eosinophilen trotz eindrucksvoller Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens besonders auffallend und könnte wohl als Beweis einer eosinophilotropen Wirkung des Pharmakons verwendet werden. Doch stehen dieser einen Eosinophilenvermehrung so viele andere Versuche gegenüber, bei denen trotz starker Tonuserhöhung in den Erfolgsorganen der vegetativen Nerven gar keine Veränderung der Eosinophilenzahl zu erkennen war, daß ich diesen eosinophilotropen Reiz nicht als durch Einwirkung auf dem Wege des vegetativen Nervensystems entstanden ansehen kann. In diesem Falle waren, wie oben angegeben, die vorher stets hohen Eosinophilenzahlen erst seit kurzem auf normale Werte gesunken, und es ist möglich, daß die eosinophilo-

trope Wirkung des Pilocarpins nur dann in Erscheinung tritt, wenn die Bildungsstätten im Knochenmark eine besonders starke Ansprechsfähigkeit besitzen. Hierdurch würde es sich auch erklären, warum einige Forscher, und hauptsächlich solche, die ihre Versuche bei Tieren vornahmen, stets eine positive Reaktion fanden, während andere keinen Einfluß auf die Eosinophilen feststellen konnten.

Die Lymphocyten zeigten auch kein einheitliches Verhalten. Im allgemeinen stiegen sie einige Zeit nach der Injektion um 8—12%, einige Male blieb aber ohne jeden ersichtlichen Grund die Lymphocytose aus, in einem Falle sogar, bei welchem ich wegen sonstiger vagotonischer Stigmata eine besonders kräftige Reaktion erwartete, war ein deutliches Sinken der Lymphocytenwerte zu konstatieren. Von langer Dauer war die Umstellung des Blutbildes niemals, spätestens am nächsten Morgen waren die alten Werte wieder erreicht, auch wenn täglich 0,01 resp. 0,02 Piloc. hydr. injiziert wurde.

Adrenalin.

Am auffallendsten war eine nach ungefähr 20 Minuten einsetzende starke Vermehrung der Leukocyten, und zwar auch in Fällen, bei denen weder subjektiv noch objektiv (Blutdruckerhöhung) eine Wirkung des Pharmakons zu erkennen war.

Nr. 1 W. Adrenalin 0,6 intramuskulär

	Blutdruck	Leukocyten	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr.M.
vorher	119	5600	0,3	8,6	—	—	2,6	38,3	46,0	4,0
nach 2 Minuten . .	117	5400	1,0	9,0	—	—	3,0	38,3	45,0	3,6
nach 6 Minuten . .	117	5400	1,0	9,3	—	—	2,6	36,3	46,0	4,3
nach 10 Minuten. .	119	6700	1,0	6,6	—	—	3,3	37,3	47,6	4,0
nach 20 Minuten. .	120	10200	1,0	6,3	—	—	3,0	40,0	43,6	6,0
nach 30 Minuten. .	120	11900	0,6	5,0	—	—	2,0	34,3	53,3	4,6
nach 45 Minuten. .	117	7900	0,6	8,0	—	—	2,0	35,3	48,6	5,3
nach 60 Minuten. .	118	6900	0,3	7,3	—	—	2,0	37,0	47,6	5,6

Kein Tremor, kein Herzklopfen.

Die Eosinophilen zeigten ein ähnliches Verhalten wie nach Pilocarpininjektionen. In der Regel blieben sie prozentualiter unbeeinflußt, und stiegen dadurch sogar während der Leukocytenvermehrung absolut etwas an. Nur dann, wenn sie in der Rekonvaleszenz oder durch andere Ursachen plötzlich hohe Werte erreicht hatten, ließ die Adrenalininjektion die von Bertelli, Falta und Schweeger, Schwenker und Schlecht, Port und Brunow, L. R. Müller entgegen Schenk, Nägeli und andern behauptete Wirkung (Hyp- resp. Aneosinphilie) erkennen. Recht deutlich war der bestimmende Einfluß der Ansprechsfähigkeit des eosinophilen Systems in einem Falle, bei dem mehrfache Versuche die Zahl der Eosinophilen nicht vermindern konnten, und bei



welchem später, als die Prozentzahlen von 2,5% auf 10,8% gestiegen waren, 0,001 Adrenalin die eosinophilen Zellen des peripheren Blutes um mehr als die Hälfte verringerte[1]).

Die Lymphocyten waren in einer großen Zahl der Fälle bei der Leukocytose anfangs stärker beteiligt als die Neutrophilen, während sie nachher etwas unter ihre Ausgangswerte sanken, so daß das Freysche zweiphasische Blutbild gut herauskam. Die Frage, ob es sich hierbei um eine tatsächliche Vermehrung der Lymphocyten handelt, möchte ich verneinen: eine beschleunigte Neubildung in den Bildungsstätten kann es bei der Schnelligkeit, mit welcher die ganze Reaktion verläuft, sicherlich nicht sein, es ist vielmehr eine mechanisch oder chemotaktisch bedingte, verstärkte Auswanderung resp. Auspressung der Zellen aus den Organen in die Blutbahn. Daß die Milz hierbei die Hauptrolle spielt, habe ich nicht finden können, denn wir erhielten hohe Lymphocytosen auch bei solchen Milztumoren, bei welchen eine Verkleinerung dieses Organs durch die Injektion nicht zu konstatieren war. Es ist auch nicht einzusehen, warum bei der Massigkeit des lymphatischen Apparates gerade die Milz von ausschlaggebender Bedeutung sein sollte, und ich sehe — ebenso wie Ohme — in dem Zustande des gesamten lymphatischen Systems die Hauptbedingung für das Zustandekommen der Adrenalinlymphocytose. Hierdurch wird der Wert der Freyschen Milzdiagnostik natürlich in keiner Weise beeinträchtigt, denn die Verkleinerung der Milz hängt von wesentlich anderen Faktoren ab als nur von der Ausschwemmung der Lymphocyten. Anderseits wird die Adrenalininjektion bei einem großen Tumor mit guterhaltener Kontraktilität durch Auspressung seiner Zellen uns wertvolle Aufschlüsse über die Art der Milzveränderung geben können, so daß wir die immerhin gefährlichere Milzpunktion dann unterlassen können. Ein Beispiel für den Ablauf eines Versuches bei myeloischer Umwandlung der Milz gibt folgende Tabelle.

Nr. 16 C. Adrenalin 0,001 subcutan Polycythämie vera

	Leukocyt.	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.
vorher 19. VII. . .	10350	0,5	1,5	—	0,5	7,0	74,0	9,5	7,0
nach 3 Minuten . .	18800	0,5	1,0	—	1,0	7,5	75,0	10,0	5,0
nach 10 Minuten. .	30000	0,5	2,0	—	1,5	7,0	68,0	13,0	8,0
nach 20 Minuten. .	24000	0,5	3,0	0,5	2,0	8,0	67,0	13,5	5,5
nach 30 Minuten. .	27000	0,5	7,0!	4,0!	1,5	9,5	57,5	14,5	5,5
nach 40 Minuten. .	34500	1,5	3,5	2,5	5,5	8,5	58,5	15,0	5,0
nach 50 Minuten. .	26800	1,0	3,0	—	9,0	10,5	56,0	16,5	3,0
nach 1 Stunde . .	28200	1,0	7,5!	—	4,5	10,0	63,0	10,0	4,0
nach 5 Stunden . .	21400	0,5	4,5	—	0,5	8,5	69,5	11,0	5,5
20. VII.	13500	1,0	3,0	—	1,5	8,0	67,5	12,5	6,5

[1]) Von der Wiedergabe der betreffenden Tabellen sehe ich aus technischen Gründen ab.



Nach 5 Minuten Tremor und Herzklopfen. Die bis fast ins Becken herunterreichende Milz zieht sich unter Schmerzen stark zusammen und verschwindet beinahe unter dem Rippenbogen. Am nächsten Morgen hatte sie ihre alte Größe wieder erreicht. Interessant und beweisend für die myeloische Umwandlung der Milz war auch das starke Auftreten von kernhaltigen Roten, die vorher nicht zu finden waren. Auch die Vermehrung der eosinophilen Zellen ist hiermit zu erklären.

Die Neutrophilen sind bei dem Anstieg der Gesamtleukocyten stets, wenn auch nicht in so hoher Prozentzahl, mitbeteiligt, und möchte ich diese Vermehrung in der I. Phase auch mit einer veränderten Verteilung zwischen Geweben und Blut begründen; eine Verschiebung zwischen der Peripherie und den Gefäßen der inneren Organe ist nach den Versuchen von Jakob und Semjakin, Walterhöfer u. a., die stets eine gleichsinnige Veränderung feststellen konnten, ausgeschlossen. Eine andere Frage ist es, ob die noch in der zweiten Phase bestehende absolute oder mindestens relative Neutrophilie auch hiermit zu erklären ist oder ob es sich hierbei um eine tatsächliche Vermehrung der Granulocyten handelt. Man hat sich daran gewöhnt, als Unterscheidungsmerkmal zwischen scheinbarer und wirklicher Neutrophilenvermehrung das Auftreten der Arnethschen Kernverschiebung zu verwerten, indem man alle diejenigen Leukocytosen, die mit Verschiebung des Kernbildes einhergehen, als echte Leukocytosen auffaßt, das Ausbleiben der Kernverschiebung dagegen das Vorhandensein einer einfachen Verteilungsleukocytose beweisen soll. Diese Auffassung ist meiner Meinung nach nicht ganz richtig. Man kann es sich theoretisch wohl erklären und es ist auch praktisch erwiesen, daß echte Leukocytosen ohne Kernverschiebung dadurch entstehen, daß der die Leukocytose auslösende Reiz ein leistungsfähiges Knochenmark trifft, welches, ohne unausgebildete Zellen herauszuschicken, der Anforderung gewachsen ist[1]). Wir dürfen deshalb auch nicht ohne weiteres aus dem Fehlen eines vergrößerten Kernverschiebungsquotienten das Vorhandensein einer Zellneubildung ablehnen, während dagegen eine stärkere Verschiebung direkt beweisend für Zellersatz ist. Nach der Adrenalininjektion finden wir nun bei vorher normalem neutrophilen Blutbilde (2—3,5% Stabkernige) keine Zunahme der Verschiebung, wenn wir aber den Versuch bei Kranken anstellen, bei denen eine mehr-weniger vorhandene Verschiebung die geringere Leistungsfähigkeit des Knochenmarkes anzeigt, so ruft die Injektion stets eine Zunahme der Verschiebungszahl hervor, so daß eine echte Leukocytenvermehrung nicht geleugnet werden kann. Damit stimmt auch überein, daß Walterhöfer im Knochen von Meerschweinchen, die er täglich injizierte, stets ein myelocytisches Zellmark fand.

[1]) Wollenberg, Klinische Verwertung des Leukocytengebildes mit Kernverschiebung. Zeitschr. f. klin. Med. 1921.



Atropin.

Über meine Versuche mit Atropin kann ich mich kurz fassen. Sie ließen keine Beeinflussung des Blutbildes erkennen. Bei einem Ulcuskranken z. B., der während 11 Tagen täglich 0,001—0,002 Atropin. sulf. subcutan und außerdem 0,01 Extr. Bellad. 3 mal täglich in Pulvern erhielt und bei dem die pharmakologische Wirkung des Atropins deutlich durch starke Trockenheit im Munde, Rötung des Gesichts und Augenbeschwerden in Erscheinung trat, schwankten die Leukocytenzahlen während dieser Zeit nur innerhalb der physiologischen Grenzen und die prozentuale Zusammensetzung des Blutes war am 11. Tage genau dieselbe wie zu Beginn des Versuches.

Zusammenfassung:

Pilocarpin bewirkt bei genügender Ansprechsfähigkeit des eosinophilen Systems eine geringe Eosinophilie, während die Eosinophilen im selben Falle sich bei Adrenalininjektion im peripheren Blute verringern.

Die nach Adrenalininjektion in der I. Phase einsetzende starke Leukocytose, bei der prozentualiter die Lymphocyten stärker beteiligt sind, entsteht durch mechanische oder chemotaktische Auspressung resp. Auswanderung der Zellen aus dem Gewebe ins Blut. Für die auch in der zweiten Phase erkennbare Vermehrung der Neutrophilen muß man Neubildung annehmen, da der höhere Kernverschiebungsquotient die stärkere Inanspruchnahme des Knochenmarkes beweist.

Wodurch diese Blutveränderungen zustande kommen, ist ungewiß, die Behauptung Bertellis, daß sie durch „bedeutende Tonuserhöhung in den Erfolgsorganen der vegetativen Nerven" bewirkt werden, ist schon deshalb äußerst unwahrscheinlich, weil jeder Parallelismus zwischen der Wirkung des Pharmakons auf die Tonuserhöhung und zwischen der Veränderung des Blutbildes vermißt wird. Auch müßte in diesem Falle das Atropin durch Herabsetzung des Vagustonus das Blutbild im sympathikotonischen Sinne verändern, während es tatsächlich keinen Einfluß auf die Zellverteilung erkennen läßt.

Literatur.

[1]) Aschenheim und Pomono, Monatsschr. f. Kinderheilk., **10**. — [2]) Arneth, Die qualitative Blutlehre. Mon. Klinghardt 1920. — [3]) Bertelli, Falta und Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910. — [4]) Bohland, Über die Einwirkung der Hidrotica und Anhidrotica auf den Leukocytengehalt des Blutes. Zentralbl. f. inn. Med. **20**. 1899. — [5]) Bauer, Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. — [6]) Driembonzki, Die Vagotonie, eine Kriegskrankheit. Therap. d. Gegenw. 1915. — [7]) Driembonzki, Vagotonie. Berl. klin. Wochenschr. 1917, H. 1. — [8]) Eppinger und Hess, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Zeitschr.





f. klin. Med. **67** u. **68**. 1910. — [9]) Frey, W., Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2**. 1914. — [10]) Friedberg, Über den Einfluß des Nervensystems auf das Blutbild. Monatsschr. f. Kinderheilk., **18**. — [11]) Gehrig, Über medikamentöse Leukocytose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **17**. 1915. — [12]) Goldscheider und Jakob, Variationen der Leukocytosen. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. — [13]) Grimm, Jahrb. f. Kinderheilk. **39**. — [14]) Grawitz, Über myogene Leukocytosen. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 1355. — [15]) Harvey, Journ. of physiol. **35**. 1905 bis 1906. S. 913. — [16]) Möwes, Über die Lymphocytose des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 16. — [17]) Möwes, Die chronische Lymphocytose im Blutbild als Zeichen konstitutioneller Minderwertigkeit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **190**. 1916. — [18]) Müller, L. R., Das vegetative Nervensystem. Monographie Springer 1920. — [19]) Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1919, 3 Aufl. — [20]) Neumann, R., Über die Beziehungen des vegetativen Nervensystems zur inneren Medizin. Therap. d. Gegenw. 1919. — [21]) Öhme, Über die diagnostische Verwendung des Adrenalins, besonders bei Milztumoren. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**. 1917. — [22]) Port und Brunow, Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**. 1914. — [23]) Rosenow, Über die Wirkung des Adrenalins auf die Blutverteilung des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**. 1918. — [24]) Schmidt, R., Tonusproblem und Vagotonie. Zeitschr. f. klin. Med. **86**. 1918. — [25]) Schenk, Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion. Med. Klin. H. 11 u. 12, 1920. — [26]) Schenk, Das Blutbild bei Störungen des vegetativen Nervensystems und seine pharmakologische Beeinflussung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, H. 43. — [27]) Skorienski und Wasserberg, Besteht ein Zusammenhang zwischen der Reizung des N. vagus und N. sympathicus einerseits und der unter der Wirkung spezifischer Säfte veränderten Zusammensetzung anderseits? Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10**. — [28]) Schlund, Über das Verhalten des relativen morphologischen weißen Blutbildes vor und nach der operativen Nebennierenreduktion bei Krampfkrankheiten nach Fischer. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43. — [29]) Schwarz, Das Wesen der Eosinophilie. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1914. — [30]) Schwenker und Schlecht, Über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**. 1912. — [31]) Schilling, V., Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Fischer 1912. — [32]) Waldstein, Beobachtungen an Leukocyten, sowie einige therapeutische Versuche mit Pilocarpin. Berl. klin. Wochenschr. 1895. — [33]) Walterhöfer, Die Veränderungen des weißen Blutbildes nach Adrenalininjektion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921. — [34]) Wollenberg, Klinische Verwertung des Leukocytenbildes mit Kernverschiebung. Zeitschr. f. klin. Med. **91**, H. 3—6. 1921.



(Aus der I. inneren Abteilung [Geh. San.-Rat Prof. Dr. L. Kuttner] und der chemischen Abteilung [Prof. J. Wohlgemuth] des Rudolf Virchow-Krankenhauses Berlin.)

Zur quantitativen Bestimmung der Fermente im Duodenalsaft.

Von

Dr. **Karl Isaac-Krieger,**
Assistenzarzt der I. inneren Abteilung.[1])

Über den sichersten Weg zur Feststellung einer Störung der äußeren Sekretion des Pankreas ist bisher keineswegs volle Einigkeit erzielt worden. Wenn auch im allgemeinen die Funktionsprüfung des Pankreas mit Hilfe der Schmidtschen Probekost im Vordergrunde der klinischen Untersuchungen — für die Klinik fällt der quantitative Ausnutzungsversuch fort — steht, so wird doch fast regelmäßig der Fermentnachweis in den Faeces selbst zur Unterstützung herangezogen. Für diesen Nachweis waren in der letzten Zeit recht zahlreiche Methoden vorhanden, ohne daß durch diese Vermehrung unserer Hilfsmittel die Sicherheit und Genauigkeit der Diagnostik zugenommen hätte. Daß vor allem auch diese Methoden bei kritischer Nachprüfung nicht die ihnen zugewiesene Sicherheit besitzen, glaube ich in einer unlängst erschienenen Arbeit[2]) nachgewiesen zu haben, in der eine Anzahl Fehlerquellen der Methoden für den Nachweis der Fermente in den Faeces aufgedeckt wurden. Insbesondere beziehen sich diese Fehler auf die bisher sehr häufig benutzte Caseinmethode für den Trypsinnachweis, deren Anwendung nach meinen Untersuchungen überhaupt nicht mehr in Frage kommen kann. Hierdurch wurde die Bedeutung des Fermentnachweises in den Faeces wesentlich eingeengt.

Andererseits ergab sich in den letzten Jahren eine weitere Möglichkeit der Untersuchung, seitdem man durch die Gewinnung des Duodenalsaftes mit der Duodenalsonde in die Lage gesetzt worden war, die Pankreasfermente im Duodenalinhalt selbst nachzu-

[1]) Bei einem Teil der Untersuchungen wurde ich unterstützt von weil. Dr. Max Stern, Medizinalpraktikant.

[2]) Arch. f. Verdauungskrankh. 26, H. 5/6. 1920.



weisen. Die Arbeiten hierüber sind neueren Ursprunges, so daß A. Schmidt 1916 noch sagt: „. . . . . doch läßt sich ein abschließendes Urteil über den diagnostischen Wert der Methode nicht fällen." Auch Stauder[1]) äußert sich zurückhaltend, da er die Ausführung der Duodenalsondierung für zu schwierig hält. Eine kleinere Rolle spielt die Untersuchung des Duodenalsaftes neben den Methoden des Fermentnachweises in den Faeces in dem ausführlichen Werke von Heiberg[2]): „Die Krankheiten des Pankreas" aus dem Jahre 1914. Welche Bedeutung indessen überhaupt dieser Methode zukommt, geht aus den Worten A. Schmidts[3]) hervor: „Ich muß Frank[4]) Recht geben, wenn er beim Vergleich aller bisher angegebenen Verfahren zu dem Resultat kommt, daß die einzige spezifische Pankreasprobe, die Aussicht auf Erfolg bietet, die direkte Untersuchung der Duodenalverdauung mit der Einhornschen Pumpe ist."

Wenn man sich vergegenwärtigt, daß man im Duodenalsaft die Fermente unmittelbar nach ihrer Absonderung und zugleich in physiologisch wirksamster Form aktiviert erhalten und zur Untersuchung verwenden kann, daß hierdurch alle die Fehlerquellen ausgeschaltet sind, die man bei der Untersuchung in den Faeces zu gewärtigen hat, so dürfte es von vornherein nicht zweifelhaft sein, welcher Untersuchung man mit der weitaus größeren Aussicht auf Exaktheit den Vorzug zu geben hat. Man wird also immer versuchen, eine Duodenalsaftuntersuchung zu bewerkstelligen, und zwar besonders in den Fällen, in denen die Untersuchung der Diastase in den Faeces kein einwandfreies oder ein negatives Resultat ergeben hat. Immerhin gibt es Fälle, bei denen die Gewinnung von reinem Duodenalsaft auf Schwierigkeiten stößt oder mißlingt. Darum behält die Diastasemethode in den Faeces ihren Wert, wenn ich auch nicht zweifle, daß die Untersuchung des Duodenalsaftes selbst allmählich immer weitere Bedeutung erlangen wird.

Für die wissenschaftliche Untersuchung der Störungen der äußeren Pankreassekretion muß schon jetzt die Duodenalsaftuntersuchung als unbedingt notwendig zur einwandfreien Klärung etwaiger strittiger Fragen auf diesem Gebiete gefordert werden.

Es ist hier nicht beabsichtigt, den diagnostischen Wert der Störung der äußeren Funktion des Pankreas für die Pankreaserkrankungen im allgemeinen zu erörtern. Es soll nur darauf hingewiesen werden, daß es sich keineswegs um eine Methode handelt, deren alleinige Anwendung berechtigt, eine sichere Diagnose von vornherein zu stellen.

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 41, 42.

[2]) Verlag J. F. Bergmann.

[3]) Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**. 1913.

[4]) Arch. f. Verdauungskrankh. 1912.



Der Fermentnachweis im Duodenalsaft bleibt nur eine von mehreren Methoden, die in gemeinsamer Verwendung unter genauer kritischer Beurteilung der Untersuchungsergebnisse erst eine Diagnosenstellung gestatten.

Der Verwendung der Duodenalsaftuntersuchung steht bisher, neben der häufig irrtümlich als schwierig angenommenen Gewinnung des Untersuchungsmaterials, die noch fehlende Kenntnis über die Größe der Fermentwerte und über die quantitative Festlegung derselben hindernd im Wege. Bei der Bearbeitung der Frage und der Durchsicht der bisherigen Literatur hierüber, fiel es vor allem auf, daß die zur Feststellung der Fermentwerte angewandten Methoden überaus verschiedene sind.

Die von Einhorn[1]) 1912 angegebenen kleinen Agarröhrchen gestatten nur annähernde Werte der 3 Fermente festzustellen. Weitere Erfahrungen darüber liegen nicht vor.

Bondi[2]), Bondi und Salomon[3]) haben sich in Anlehnung an die Untersuchung in den Faeces für die Diastase 1 proz. Stärkelösung, für das Trypsin 1 promill. Caseinlösung bedient. Sie verdünnen den Duodenalsaft 1 : 100, untersuchen in 3 Röhrchen mit 0,1, 0,5, 1,0 dieser Verdünnung bei 37° mit 3 Stunden Verdauungszeit. Für die Lipase setzen sie zu 10 ccm Olivenöl 2 ccm Duodenalsaft hinzu und titrieren nach 7 Stunden Verdauung bei 37° mit $^{1}/_{10}$ n-NaOH.

Gang und Klein[4]) verwenden für die Diastase 1 proz. Stärkelösung bei 24 Stunden Verdauungszeit, für Trypsin 1 promill. Caseinlösung mit 1 stündiger Verdauungszeit.

Wieder anders hat Grassmann[5]) seine Untersuchungen angestellt, der mit 0,5 proz. Stärkelösung und 1 proz. Caseinlösung arbeitet.

Die Angaben dieser Autoren stimmen in ihren Resultaten, vor allem, was die Beurteilung der quantitativen Fermentwerte angeht, keineswegs überein. Allerdings gestatten auf Grund so verschiedener Methoden gewonnene Resultate keine vergleichende Beurteilung. Trotzdem erscheint es auffallend, wenn Bondi sagt: „in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle ergab die Untersuchung auf Fermente ein geradezu monotones Resultat . . . . . es war auch das Niveau der 3 Fermente immer ein relativ gleich hohes. Verminderungen und Erhöhungen des Fermentgehaltes betraf fast immer alle Fermente gleichmäßig", während nach Gang und Klein bei gewissen Fällen große Unterschiede in den Mengen der einzelnen Fermente bestehen. Graßmann erhält für das Steapsin keine brauchbaren Werte und er verlangt, daß die 3 Fermente

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 44.
[2]) Arch. f. Verdauungskrankh. 1913 u. 1918.
[3]) Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 28.
[4]) Med. Klin. 1914, Nr. 18.
[5]) Arch. f. Verdauungskrankh. 1917.



in jedem Falle gesondert untersucht werden, da „das Ergebnis der Bestimmung der Wirksamkeit eines im Duodenalsaft gegenwärtigen Fermentes keinen Schluß auf die aufspaltende Kraft des anderen Fermentes zuläßt".

Aus diesen kurzen Auszügen läßt sich erkennen, daß bisher keine Übereinstimmung in der Methode und in der Beurteilung der Resultate besteht.

Es muß aber gefordert werden, daß bei der Untersuchung der Duodenalsäfte einheitlich vorgegangen wird, um auf Grund dieser einheitlichen Methode auch zu Resultaten zu kommen, die untereinander vergleichbar sind. Dabei liegen hier die Verhältnisse wesentlich einfacher als z. B. bei der Prüfung der Magensaftsekretion, bei der man doch schließlich auch zu übereinstimmenden Untersuchungsmethoden gelangt ist. Es liegt m. E. keinerlei Grund vor, sich beim Duodenalsaft anderer Methoden zu bedienen, wie man sie bisher bei den quantitativen Bestimmungen der Fermente in den Faeces benutzt hat, d. i. für Trypsin die Fuld-Großsche Caseinmethode, für Diastase die Wohlgemuthsche Methode. Diese beiden sind in der Art ihrer Ausführung und vor allem in der Konzentration und den angewandten Mengen ihrer Lösungen genau festgelegt. Durch Änderungen an diesen beiden Größen werden nur Modifikationen geschaffen, die keine Verbesserung ergeben und nur weitere Verwirrung auf noch ungeklärtem Gebiete verursachen.

Auch die Verdünnung des Duodenalsaftes vor Anstellung der Reaktionen stellt eine durch nichts zu begründende Änderung dar, die nur unnötige Schwierigkeiten schafft. Bei der Verwendung des frisch gewonnenen Duodenalsaftes ist der Ausfall der Untersuchung scharf und genau.

Ungeklärter als bei der Diastase und dem Trypsin ist die Frage bei der Lipase bestimmung, bei der sich bisher keine Untersuchungsmethode als am meisten geeignet dargestellt hat. Nach verschiedenen Prüfungen wurde hier zu der Methode mit Monobutyrin übergegangen, die sich als einfach, schnell ausführbar und exakt erwies.

Im Folgenden sind nochmals die wesentlichen Punkte der Untersuchungsmethoden zusammengestellt, deren genaue Innehaltung als unbedingte Voraussetzung zur Gewinnung einheitlicher und vergleichbarer Resultate gefordert werden muß. Vorausschicken möchte ich noch, daß sich bei der Diastase und Trypsinbestimmung eine Verdauungszeit von einer halben Stunde Wasserbad als genügend erwiesen hat. Frühere Untersuchungen waren von mir mit einer Stunde Verdauungszeit im Brutschrank angestellt worden; die Verdauungszeit von 1 Stunde Brutschrank entspricht der von $^1/_2$ Stunde Wasserbad.



Trypsinbestimmung:[1])

Caseinmethode.

Reihenversuch 1,0; 0,5; 0,25 usw.; 12 Gläser.
Verdünnungsflüssigkeit Aq. dest.
Konzentration der Caseinlösung: 1 promill.
Angewandte Menge der Caseinlösung: 2 ccm.
Verdauungszeit: $^1/_2$ Stunde Wasserbad.

Diastase[1]):

Stärkemethode.

Reihenversuch 1,0; 0,5; 0,25 usw., 12 Gläser.
Verdünnungsflüssigkeit: 1 proz. Kochsalzlösung.
Konzentration der Stärkelösung: 1 proz.
Angewandte Menge der Stärkelösung: 5 ccm.
Verdauungszeit: $^1/_2$ Stunde Wasserbad.

Berechnungen der Diastaseeinheiten $\left(D\,\frac{38^\circ}{30'}\right)$ und Trypsineinheiten $\left(Tr\,\frac{38^\circ}{30'}\right)$ wie üblich, indem angegeben wird, wieviel Kubikzentimeter Casein bzw. Stärkelösung von 1 ccm des Duodenalsaftes verdaut wurde.

Lipase: 1 ccm Monobutyrin wird in 100 ccm Aq. dest. sehr kräftig mehrere Minuten durchgeschüttelt, bis das Monobutyrin in kleinsten Tropfen ganz fein verteilt ist. In 3 Kölbchen werden je 10 ccm dieser 1 proz. Monobutyrinlösung gefüllt, zu 2 Kölbchen je 1 ccm Duodenalsaft, zu dem dritten Kölbchen 1 ccm vorher aufgekochter Duodenalsaft hinzugefügt. Die verschlossenen Kölbchen kommen für 24 Stunden in den Thermostaten. Dann wird mit Phenolphthalein als Indicator mit $^1/_{10}$ n-NaOH die Menge der gebildeten Fettsäure titriert. Von dem Mittelwert der beiden Kölbchen (die Differenz bei der Titration ist stets minimal) wird der Wert des dritten Kölbchens (immer nur 3—5 Tropfen NaOH) abgezogen. Ist z. B. in einem Fall im ersten Kölbchen 1,7 $^1/_{10}$ n-NaOH ccm und im zweiten Kölbchen 1,6 $^1/_{10}$ n-NaOH ccm verbraucht, so wird von dem Mittelwert 1,65 noch 0,25 $^1/_{10}$ n-NaOH ccm des dritten Kontrollkölbchens abgezogen; somit insgesamt verbraucht 1,4 $^1/_{10}$ n-NaOH ccm. Zur Vereinfachung der Bezeichnung und Schreibweise empfiehlt es sich zu schreiben: $L\,\frac{38^\circ}{24^h} = 1{,}4$. Hierbei muß man sich aber stets vergegenwärtigen, daß dies nur bedeutet: 1 ccm Duodenalsaft vermögen in einer 1 proz. Monobutyrinlösung soviel freie Fettsäure zu bilden, daß zu ihrer Neutralisation 1,4 ccm $^1/_{10}$ n-NaOH erforderlich ist.

Schließlich sei nochmals darauf hingewiesen, daß man sich zur Untersuchung des nüchtern gewonnenen Duodenalsaftes, der alkalisch, klar und goldgelb ist, bedienen muß. Längeres Stehenlassen als 1—2 Stunden, besonders bei Zimmertemperatur, kann bereits Änderung in den Fermentenwerten verursachen. Der Duodenalsaft wird ohne vorherige Verdünnung zur Untersuchung verwendet. Auf Grund von einheitlichen Bestimmungen können dann die zur Lösung stehenden Fragen beantwortet werden:

1. Ist bei Pankreasgesunden im Duodenalsaft für Diastase, Trypsin

[1]) Näheres siehe Wohlgemuth, Grundriß der Fermentmethoden.

und Lipase ein fester Wert vorhanden, der sich stets quantitativ festlegen läßt?

2. Ist bei Pankreasgesunden eine Beeinflussung der Fermentwerte durch Erkrankungen des Magens, des Darmes, der Gallenblase nachweisbar?

Erwähnt sei noch, daß ein etwaiger Einfluß der Ernährung auf die Pankreassekretion hierbei nicht in Betracht kommt, da die Entnahme des Untersuchungsmaterials am nüchternen Menschen vorgenommen wird.

Zur Lösung dieser Fragen wurden an einer größeren Anzahl von Duodenalsäften die Größe der Fermentwerte bestimmt, bei denen keine Erkrankung des Pankreas vorlag.

Die Gesamtzahl der untersuchten Fälle beträgt . .	73
Hiervon waren:	
Keine Erkrankungen des Magen-Darmkanals . . .	24
Achylia gastrica	11
Ikterus	12
Diabetes mellitus	7
Ulcus ventriculi s. duodeni	7
Cholecystitis	6
Funktionelle Hypochlorhydrie	4
Carcinoma ventriculi	1
Gastrische Krisen	1

In 27 Fällen wurde nur Diastase und Trypsin bestimmt, in allen übrigen Fällen auch Lipase. In einzelnen Fällen wurde der Duodenalsaft zweimal entnommen und untersucht.

Die Resultate sämtlicher Untersuchungen sind in beifolgenden Tabellen zusammengestellt:

Fälle ohne Erkrankung des Magen-Darmkanals.

Nr.	Diagnose	D 38° 30'	Tr 38° 30'	L 38° 24h	Nr.	Diagnose	D 38° 30'	Tr 38° 30'	L 38° 24h
1	Schädelfraktur	625	1000	1,5	13	Taenia sagin.	625	500	1,6
2	Polyarthritis	161	500	2,0	14	Vitium cordis	312	250	2,0
3	Affectio apicis	161	500	1,9	15	Ohne Befund	312	500	—
4	Neurasthenie	312	500	1,3	16	Angina	2500	250	—
5	Ohne Befund	625	500	1,9	17	Grippe	625	2000	—
6	Neurasthenie	1250	250	2,1	18	Tuberk.-Drüsen	161	500	—
7	Arthritis gonn.	1250	250	1,8	19	Asthma	625	1000	—
8	Grippe	312	500	1,7	20	Tuberc. peritonei	625	500	—
9	Ohne Befund	312	500	1,5	21	Lues	625	2000	—
10	Kleesalz-vergiftung	625	250	1,7	22	Herzblock	2500	500	—
					23	Bronchitis	625	250	1,1
11	Grippe	1250	500	1,3	24	Bronchitis	312	250	1,3
12	Grippe	161	125	1,2					

Fälle mit Erkrankungen des Magen-Darmkanals.

Nr.	Diagnose	D $\frac{38°}{30'}$	Tr $\frac{38°}{30'}$	L $\frac{38°}{24^h}$	Nr.	Diagnose	D $\frac{38°}{30'}$	Tr $\frac{38°}{30'}$	L $\frac{38°}{24^h}$
1	Achylia gastrica	625	2000	2,0	26	Diabetes mell.	161	250	1,8
2	„	625	250	1,3	27	„	312	2000	—
3	„	312	125	1,4	28	„	1250	1000	—
4	„	312	500	1,4	29	„	312	500	—
5	„	312	500	1,0	30	„	312	125	—
6	„	625	500	1,3	31	Ulcus ventriculi s. duodeni	625	1000	1,6
7	„	312	500	1,9					
8	„	1250	2000	—	32	Dasselbe	625	1000	1,9
9	„	312	500	—	33	„	625	500	1,3
10	„	1250	250	—	34	„	161	125	1,2
11	„	625	500	—	35	„	312	1000	1,3
12	Icterus. Hepatitis spec.	625	1000	1,6	36	„	625	2000	—
					37	„	161	500	1,7
13	Dasselbe	312	500	2,4	38	Cholelithiasis	312	250	1,7
14	„	625	1000	—	39	„	161	500	1,0
15	Cholangitis	312	1000	1,6	40	„	312	500	1,0
16	„	312	125	1,3	41	„	1250	2000	—
17	„	161	250	1,3	42	„	312	1000	—
18	„	312	1000	—	43	„	2500	1000	—
19	„	625	125	—	44	Hypochlorhydrie	625	250	1,5
20	„	312	250	—					
21	„	312	250	1,1	45	„	161	500	1,6
22	Choledochusverschluß	312	500	1,2	46	„	625	125	1,9
					47	„	625	500	—
23	Dasselbe	312	250	—	48	Carcinoma ventriculi	312	1000	—
24	Diabetes mell.	1250	2000	1,4					
25	„	625	250	1,4	49	Gastrische Krise	161	250	1,5

Aus den Tabellen ergibt sich, daß bei **allen 3 Fermenten ein nicht unerheblicher Unterschied zwischen dem höchsten und dem niedrigsten festgestellten Werte vorhanden ist. Diese Größenschwankung ist für die 3 Fermente eine vollkommen gleichförmige Erscheinung.** Sie ist ferner ohne Unterschied sowohl bei den Magen-Darmgesunden vorhanden, wie auch bei den Patienten mit Erkrankungen des Magen-Darmkanals.

Für D $\frac{38°}{30'}$ liegt der niedrigste Wert bei 161 Einheiten, der höchste bei 2500 Einheiten; das entspricht einer Verdauung der Stärke bis zu Reagensglas 7 resp. 11.

Für Tr $\frac{38°}{30'}$ liegen die entsprechenden Werte zwischen 125 Einheiten und 2000 Einheiten; das entspricht einer Caseinverdauung bis zu Reagensglas 8 resp. 12.



Für $L\frac{38^\circ}{24^h}$ ist der niedrigste Wert, der festgestellt wurde, 1,0, der höchste 2,4 ccm $^1/_{10}$ n NaOH.

Dabei war das Niveau der 3 Fermente nicht stets gleichmäßig hoch oder niedrig. Ohne irgendeine Regelmäßigkeit erkennen zu lassen, waren einmal höhere Werte für Diastase, kleinere für Trypsin oder Lipase vorhanden, dann wieder bei niedrigem Diastasewert höhere Werte für Trypsin oder Lipase vorhanden.

Diese Befunde decken sich also mit der eben angeführten Ansicht von Gang und Klein (l. c.), während die ebenfalls erwähnten Untersuchungsergebnisse von Bondi (l. c.), der von einem fast monotonen Resultat spricht, nicht bestätigt werden konnten. Das läßt sich erklären, wenn man in Betracht zieht, daß Bondi bei der Diastase- und Trypsinbestimmung mit nur 3 Verdünnungen gearbeitet hat, also zu feineren quantitativen Abstufungen nicht gelangt ist.

Die Angaben von Graßmann (l. c.), daß die Bestimmungen der Lipase keine brauchbaren Resultate liefert, ist sicher nicht richtig. Mit der Monobutyrinmethode läßt sich die Lipase stets quantitativ bestimmen; der Ausfall der Untersuchung bietet keine geringere Gleichmäßigkeit dar, als bei den beiden anderen Fermenten.

Über den Einfluß von Erkrankungen des Magen-Darmkanals auf die Pankreassekretion ergeben die Untersuchungen einigen Anhalt; in den hier untersuchten Fällen war eine solche Beeinflussung nicht festzustellen. Das ist immerhin wichtig bei den Fällen von Achylia gastrica, bei denen häufig angenommen wird, daß eine Achylia pancreatica mit der Erkrankung des Magens vergesellschaftet ist, besonders dann, wenn auch Darmerscheinungen zugleich bestehen. Hier ist es durch Untersuchung des Duodenalsaftes am ehesten möglich, Klarheit zu gewinnen, da die Untersuchung der Faeces selbst infolge der schnellen Darmpassage kein ganz klares Bild gibt, und die Untersuchung auf Diastase in den Faeces mitunter wegen der sauren Reaktion der Stühle unsicher ist. Die Untersuchung des Duodenalsaftes wird eine Hypofunktion des Pankreas aufklären können, und dadurch die Feststellung ermöglichen, ob es sich bei den Darmerscheinungen um pankreatogene oder gastrogene Störungen handelt. Die Untersuchung von 10 Fällen zeigt, daß die Salzsäure Sekretion des Magens als Sekretionsanreger für das Pankreas nicht unbedingt erforderlich ist. Somit sind bei Achlorhydrie und bei Achylie gastrica ohne Beteiligung des Pankreas die Fermentwerte im Duodenalsaft in gleicher Höhe zu erwarten. Es sei nur kurz angedeutet, daß auch beim Diabetes mellitus die Untersuchung des Duodenalsaftes von Wert sein kann, und zwar in den seltenen Fällen, wo die Glykosurie eine Folge der Zerstörung des gesamten Pankreasgewebes ist. Hier wird der Funktionsausfall der



innersekretorischen Pankreastätigkeit zugleich einen Ausfall der äußeren Sekretion darbieten.

Erwähnt zu werden verdient noch, daß die Zusammensetzung des Duodenalsaftes und die Höhe der Fermentwerte in ihm von vornherein keinen Rückschluß erlaubt auf die Konzentration des Pankreassaftes selbst. Da zu dem Pankreassaft noch wesentlich die Galle und Darmsaft, sowie Magensaft (letzterer fermentativ unwirksam) als Verdünnungskomponente hinzutritt, ist der Ausfall der Fermentbestimmung von der Menge dieser Verdünnung abhängig. Durch die schwankende Größe dieser sind möglicherweise die Unterschiede der erhaltenen Fermentwerte zu erklären. Allerdings ist die Stärke der Pankreasfermente so überwiegend, daß sie bei ungestörter Absonderung oder ungeschädigter Pankreasfunktion nie unter ein gewisses Niveau herabgedrückt werden können. Es wäre auch denkbar, daß ein qualitativ geringwertiger Pankreassaft durch reichlichere Mengenabsonderung die gleichen Werte bei der quantimetrischen Untersuchung ergibt, wie eine geringere Menge Pankreassekret von hoher Fermentkonzentration bei reichlicher Verdünnung durch Galle und Darmsaft. Für die klinische Untersuchung des Duodenalsaftes ergibt sie hieraus für die Diagnostik keine wesentliche Differenz.

Aus dieser Erwägung heraus und im Einklang mit den Untersuchungen dieser Arbeit läßt sich somit sagen, daß ein Herabsinken der Fermentwerte unter eine gewisse Größe und bei Konstanz (mehrfache Untersuchung) dieses Befundes an eine Störung der äußeren Sekretion des Pankreas denken läßt. Als unterste Grenzwerte ergeben sich:

$$D\frac{38^\circ}{30'} = 161\,, \quad Tr\frac{38^\circ}{30'} = 125\,, \quad L\frac{38^\circ}{24^h} = 1{,}0\,.$$

Damit ist aber noch nicht gesagt, welcher Art diese Störung ist, ob es sich um einen Steinverschluß des Ductus pancreaticus oder an der Papilla Vateri, um einen komprimierenden Tumor (Ca, bei erhaltenem Pankreasgewebe), oder eine Zerstörung des Drüsengewebes (chronische Pankreatitis) selbst handelt.

Andererseits läßt sich aus dem Befund von Fermentwerten oberhalb dieser unteren Grenzen nicht folgern, daß keine Erkrankung des Pankreas vorliegt. Ein Tumor des Pankreasschwanzes z. B. bei erhaltener Drüsenfunktion des Pankreasrestes und unbehindertem Abfluß des Sekretes wird keine Veränderung im Duodenalsaft bewirken.

Immerhin stellt die quantitative Bestimmung der Fermentwerte im Duodenalsaft bei richtiger Beurteilung der Befunde eine wertvolle Methode der Pankreasfunktionsprüfung dar.



Sie verdiente wesentlich mehr geübt zu werden, als es bisher geschieht, da sie an Genauigkeit den Fermentnachweis in den Faeces übertrifft.

Bei der Untersuchung der Fermente ist zur Beurteilung der Befunde eine einheitliche Methodik unbedingte Voraussetzung.

Die Fermentwerte bei Gesunden zeigen eine nicht unerhebliche Variationsbreite.

Das Herabsinken unter einen unteren Wert weist auf eine Störung der äußeren Sekretion des Pankreas hin.



(Aus der II. medizinischen Klinik in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. N. Ortner].)

Ein zweiter Fall von akardialem Thoraxwandschaukeln.

Von
Dr. **Gottfried Holler,**
Assistent der Klinik.

Mit 4 Abbildungen im Text.

In der Zeitschrift für klinische Medizin Bd. 89, H. 2, S. 121, hat J. Schreiber einen jedenfalls selten zu beobachtenden Fall beschrieben, der eigenartige schaukelnde Bewegungen der Thoraxwand aufwies, die bei flüchtiger Betrachtung als mitgeteilte Pulsationen imponieren mochten.

Der Autor beginnt seine Ausführungen über diese Krankheitserscheinungen, die er an einem jungen Manne zu beobachten Gelegenheit hatte, folgendermaßen: „Es ist ein eigenartiger Krankheitsfall, den ich hier vorlege. Man könnte ihn ein physikalisch-diagnostisches Herzrätsel nennen."

Zufällig stand in der letzten Zeit ein 27jähriges Mädchen bei uns in Beobachtung, die den Schreiberschen Angaben sehr entsprechende Erscheinungen bot. Jedenfalls waren die Hauptsymptome in beiden Krankheitsfällen so übereinstimmende, daß ich glaube, meinen Fall nicht nur als ähnlich, sondern als nosologisch äqual dem Falle Schreibers anreihen zu können. Aus diesem Grunde spreche auch ich von Thoraxwandschaukeln, eine Bezeichnung, die von Schreiber nach der wichtigsten klinischen Erscheinung, dem rhythmischen Wogen des Thorax, sehr zutreffend gewählt wurde. Ich habe jedoch von Haus aus das Epitheton akardial vorgesetzt, weil auch in meinem Falle (Schreiber kommt nach eingehenden Ausführungen zu einem analogen Schluß) eine direkte Abhängigkeit der Bewegungen am Thorax vom Rhythmus des Herzens sicher nicht bestand. Indirekt machte es mir allerdings den Eindruck, als ob die Pulsationen des Herzens als auslösende Ursache, besonders bei langsamer Herzaktion, für die Thoraxbewegungen bis zu einem gewissen Grade in Betracht kommen. Doch darauf werde ich nach der Beschreibung des Falles ausführlicher zu sprechen kommen. Ich habe dies nur vorweggenommen, um gleich eingangs meine noso-



logisch-äthiologische Auffassung über den Krankheitsfall mehr zu präzisieren. Eine mediastino-perikardiale Schwartenbildung ist in meinem Fall anamnestisch wie klinisch absolut von der Hand zu weisen. Anamnestisch ist als einziges äthiologisches Moment bei meiner Kranken ein psychisches Trauma zu erfragen. Dies allein lenkt unsere Diagnose schon in Bahnen, die von Schreiber am Schlusse seiner Arbeit zur restlosen Klärung des Falles ebenfalls betreten werden mußten. Ich lasse die Krankengeschichte folgen:

Anamnestisch liegt bei unserer Kranken keinerlei erbliche Belastung vor. Sie hat von Kinderkrankheiten angeblich nur Masern durchgemacht. Die ersten Menses traten mit 14 Jahren auf; waren anfangs schmerzhaft und verliefen mit starkem Blutverlust. Zur Zeit sind sie normal und regelmäßig. Sonst war sie als Kind lange Zeit blaß aber nie wirklich krank. Das Auftreten der ersten Beschwerden die zu ihrem jetzigen Leiden führten, datiert in ihr 18. Lebensjahr im Anschluß an einen psychischen Schock, den sie durch den plötzlichen Tod ihres Bräutigams erlitt. Die ersten Symptome bestanden in Herzklopfen nach körperlichen Anstrengungen sowie nach Gemütserregungen. Der damals konsultierte Arzt diagnostizierte eine Herzneurose. Später kamen bei besonders starken derartigen Herzanfällen, wie sie Pat. nennt, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen hinzu. War der Anfall besonders heftig, so verspürte Pat. auch Atembeschwerden, die manchmal bis zum Gefühl „Ersticken zu müssen" sich steigerten. Aufenthalt in frischer Luft schaffte ihr dann Erleichterung. Sonst gibt Pat. von subjektiven Beschwerden noch an, daß sie zeitweise stechende Schmerzen unter dem linken Schulterblatt verspüre, die nach vorne in die Herzgegend ausstrahlen und nicht selten mit leichtem Beklemmungsgefühl verlaufen. Vor 2 Monaten erfuhr das Leiden der Pat., von der ihre Umgebung erzählt, daß sie speziell in der letzten Zeit vollständig zurückgezogen lebe, jeden Umgang nach Möglichkeit vermeide und nicht lachen könne, eine Steigerung. Seit damals bemerkt die Pat., daß ihr Brustkorb wellenförmige Zuckungen von oben nach unten ausführe. Diese ihr auffallenden Bewegungen verursachen ihr ebenfalls Atemnot. Sie sind im Liegen heftiger als im Stehen und weiß Pat., daß die Zuckungen frühmorgens nach dem Erwachen fehlen oder zumindest unbedeutend sind. Ob dieselben im Schlaf verschwinden, darüber fehlen Angaben. Die schon beschriebenen Schmerzen im Rücken und in der Herzgegend sowie die Herzerscheinungen bestehen fort. Erkrankungen von Seite der Geschlechtssphäre werden negiert.

Status präsens: Mittelgroße, gut gewachsene, etwas auffallend muskelkräftige Pat. Abgesehen von der stark maskulinen Entwicklung der Muskulatur, läßt auch der Mangel an Fettpolster, sowie die Art der Behaarung, männlichen Typus erkennen.

Das Genitale ist normal.

Den Befund der inneren Organe, der nichts Auffallendes aufweist, kann ich kurz streifen. Die Lungen sind inklusive Spitzen frei. Das Zwerchfell ist bei tiefen Inspirium beiderseits frei und ausgiebig beweglich. Der Atemtypus ist bei oberflächlicher Atmung rein abdominal. Die Perkussion des Herzens ergibt ebenfalls keinen pathologischen Befund. Das Herz erscheint eher klein. Der Spitzenstoß ist von den anschließend, sofort zu besprechenden Bewegungen der Thoraxwand nicht zu isolieren. Die Auskultation ergibt an allen Ostien zwei Töne und ihnen gewöhnlich gleichsam nachschleppend oder über sie hinwegziehend ein eigenartiges Geräusch. Dieses klingt dem Ohr sehr nahe, hält sich absolut nicht an die Herzphasen und ist für ein perikardiales Geräusch entschieden zu wenig



rauh. Man hört es nicht allein über allen Ostien, sondern an den verschiedensten Stellen des Thorax auch außerhalb des Bereiches der Herzdämpfung, selbst an der rechten Thoraxhälfte ziemlich gleich laut. Wie auch aus meinen späteren Ausführungen hervorgehen wird, halte ich das Geräusch für ein Muskelgeräusch, entstanden außerhalb des Herzens in der Thoraxwand.

Am Abdomen ist sonst ebenfalls kein pathologischer Befund zu erheben. Milz und Leber sind innerhalb normaler Grenzen. Von den Nieren ist die rechte bei tiefem Eingreifen eben noch palpabel, die linke nicht palpabel. Keine vermehrte Pulsation der Bauchaorta.

Die peripheren Gefäße sind mittelweit und zeigen auch sonst keinen pathologischen Befund. Der Blutdruck ist nach Riva-Rocci systolisch: 110, diastolisch: 75. Bei Ruhe der Pat. besteht Neigung zu Bradykardie. Wir zählten morgens Pulszahlen zwischen 64 und 68 in der Minute, nachmittags war die Pulszahl höher, meist zwischen 74 und 80. Bei geringer körperlicher Anstrengung (wie raschem Gehen, Kniebeugen usw.) und bei psychischer Erregung steigt die Pulszahl sofort auf 120— 130 und mehr. Dabei empfindet Pat. Herzklopfen und Atembeschwerden.

Bei Erhebung des Nervenstatus konnten wir keinerlei Sensibilitätsstörungen, ebenso keine motorischen Ausfallserscheinungen konstatieren. Die Patellarreflexe sind lebhaft, die scleralen und konjunktivalen Reflexe prompt auslösbar. Der Augenbefund wurde an der zweiten Augenklinik als normal erhoben und lautet: „Es besteht normaler Visus, normaler Fundus, das Gesichtsfeld beiderseits nicht eingeschränkt." Die Pupillen sind gleich weit und rund, konzentrisch gelagert, reagieren prompt auf Licht und Akkommodation.

Vom hysterischen Stigmata ist höchstens eine undeutliche beiderseitige Druckempfindlichkeit der Ovarialgegend nachzuweisen.

An der Psyche der Pat. ist objektiv nichts besonders Auffallendes. Pat. ist eher ruhig, recht intelligent, gibt prompt Antwort auf unsere Fragen. Wir finden keine weiteren Anhaltspunkte für den Bestand eines schweren neurasthenischen oder hysterischen Zustandes.

Von sonstigen erhobenen Befunden interessiert vor allem der Röntgenbefund. Ich lasse ihn folgen:

Spitzen und Lungenfelder sind hell. Hilus ohne Besonderheiten. Die Zwerchfellexkursionen bei den Atembewegungen normal und die Sinus beiderseits frei. Bei genauerem Zusehen macht aber das Zwerchfell abgesehen von den Atembewegungen kleine Zuckungen nach unten, die synchron den gleich zu besprechenden rhythmischen Erweiterungen der unteren Thoraxappertur gehen.

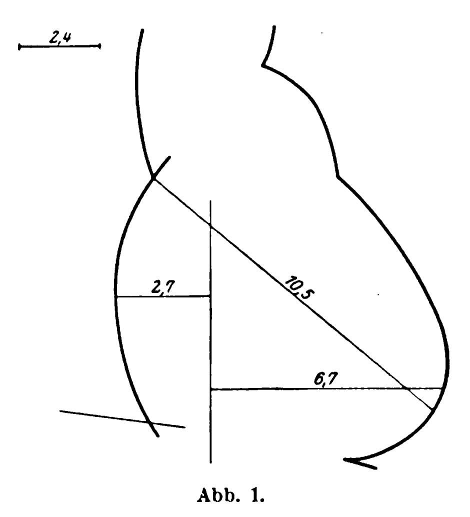


Abb. 1.

Cor: Maße $\frac{(2 \cdot 7 - 6 \cdot 7)}{10 \cdot 5}$ an der unteren Grenze der Norm. Steil median gestellte Herz (Cor pendulum). Die Pulsationen am linken Herzrand sind normal und deutlich sichtbar (Abb. 1).

Das ebenfalls erhobene Elektrokardiogramm zeigt, wie zu sehen, eine vollständig normale Herzaktion. Die weitere Beschreibung dieser Abbildungen behalte ich mir für später vor. (Abb. 2, 3 u. 4.)

Was uns an der Patientin interessiert, gleichzeitig das einzige auffallend Pathologische an ihr, sind die schon erwähnten eigenartigen



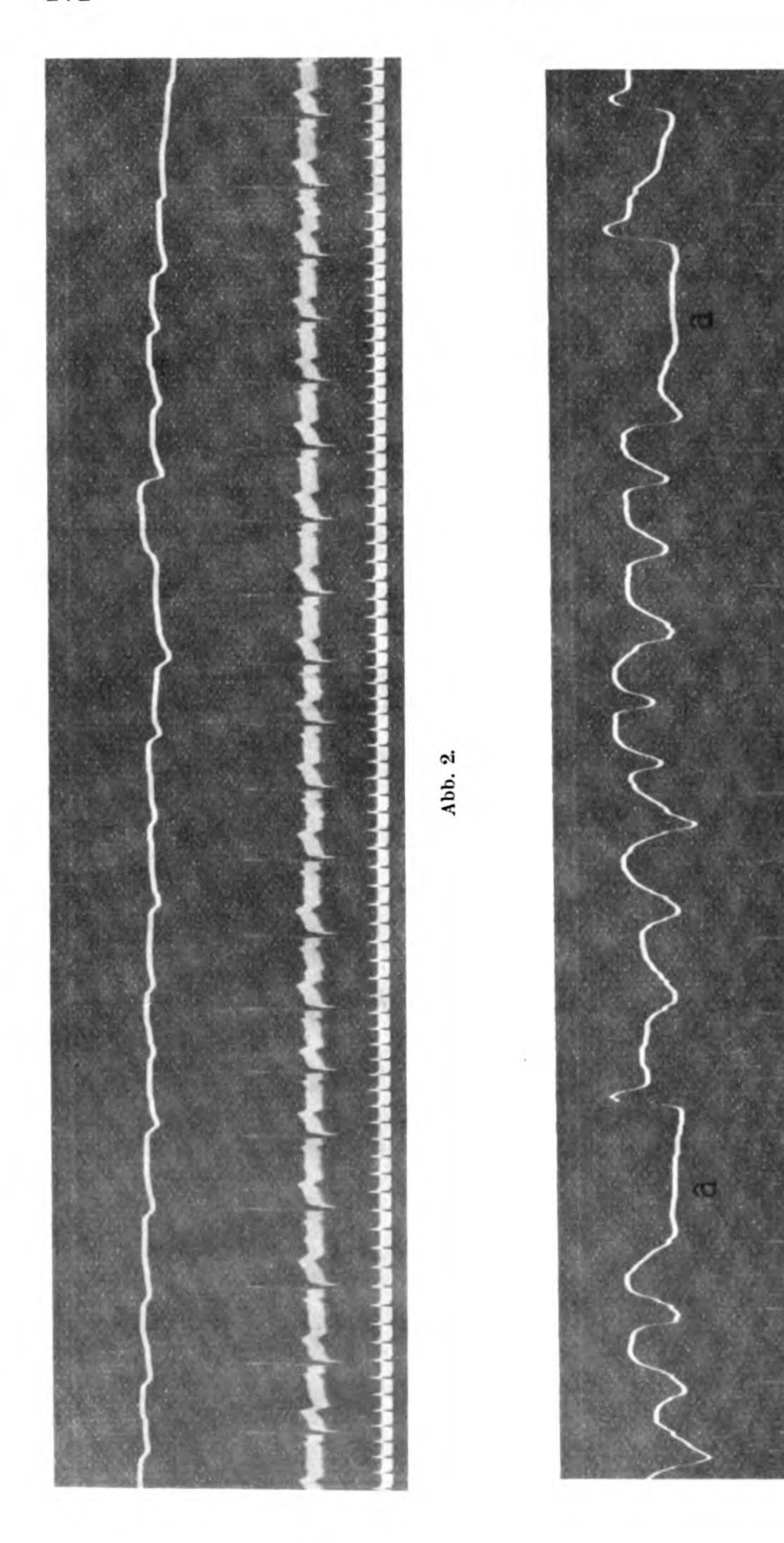


Abb. 2.

Abb. 3.

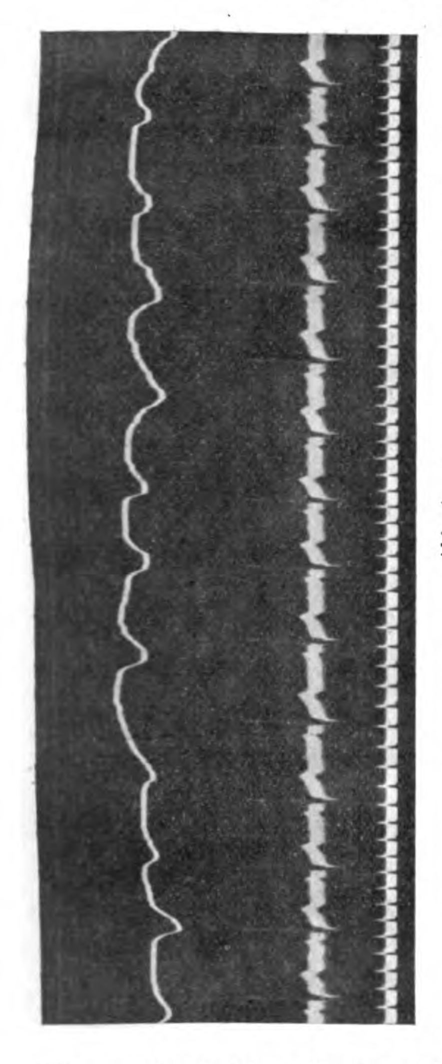


Abb. 4.
In Abb. 2, 3 u. 4 stellt die untere Kurve das Elektrokardiogramm dar, die obere Kurve wurde mit Hilfe eines Atemschreibers von den Thoraxwandbewegungen abgenommen. Dabei wurde in Abb. 2 der Atemschreiber am Manubrium sterni in Abb. 3 u. 4 an den seitlichen unteren Thoraxpartien angesetzt. In Abb. 3 bei a erfolgt ein Stillstand des Tic auf der Höhe eines forzierten Inspiriums.

rhythmischen Bewegungen der Thoraxwand. Sie sind am deutlichsten an den vorderen oberen und unteren seitlichen Partien und stimmen, wie mir scheint, mit dem Thoraxwandschaukeln in dem Falle Schreibers vollständig überein, mit der einen Ausnahme, daß der Schreibersche Fall die Bewegungen nur einseitig (wohl zufällig links) bot, während sie sich bei meinem Fall symmetrisch an beiden Thoraxhälften gleich äußern.

Wir beobachten, daß an der oberen Thoraxappertur vornehmlich das Manubrium sterni kräftig nach innen gezogen wird. Dieser Bewegung des Brustbeines, die den Eindruck eines aktiven Muskelzuges macht, folgen beiderseits die Klavikeln und die infraklavikulär gelegenen Thoraxpartien in gleichfalls noch ausgiebigem Maße. Synchron mit dieser scheinbar aktiven Einwärtsbewegung an den oberen Thoraxabschnitten finden wir auch an den mehr basal zu gelegenen Thoraxpartien eine gleichfalls sehr kräftige symmetrisch erfolgende Auswärtsbewegung der Thoraxwand. Auch diese Bewegung trägt den Charakter einer aktiven Muskelbewegung an sich. Sie erfolgt besonders kräftig an den seitlichen, mittleren und unteren Thoraxpartien. Der untere Teil des Sternums bewegt sich viel schwächer als das Manubrium und wird bei genauem Zusehen synchron mit der Einwärtsbewegung des letzteren und mit der Auswärtsbewegung der seitlichen unteren Thoraxpartien unmerklich nach einwärts gezogen. Ebenso beobachten wir, abgesehen von diesen wegen der Größe ihrer Exkursionen ohne irgendwelche Hilfsmittel auffallenden Bewegungen, daß auch die übrigen Thoraxpartien bei eingehender Untersuchung nicht stille stehen, sondern sich gleichfalls in mehr oder minder deutlicher aktiver oder Mitbewegung befinden. Am undeutlichsten ist die

Bewegung am Rücken und besteht in einem leichten Gehobenwerden der Rippen.

Palpieren wir zur Bestimmung des Spitzenstoßes den fünften linken Intercostalraum, so glauben wir im ersten Moment einen kräftigen, sehr resistenten, diffus verbreiterten Spitzenstoß vor uns zu haben. Genau dasselbe Tastgefühl haben wir zu unserer nicht geringen Überraschung aber auch an der symmetrischen Stelle im rechten Intercostalraum untrügbar deutlich und, da an dieser Stelle die Perkussion vollen Lungenschall ergibt und ebenso andere Untersuchungsmethoden, wie der Röntgenbefund, in demselben Sinne verlaufen, sich also hier bestimmt kein pulsierender Körper hinter der Thoraxwand befindet, erhebt sich der Verdacht, daß auch die Pulsation im linken fünften Intercostalraum nicht oder zumindest nicht allein von der Herzspitze ausgelöst ist, so sehr sie auch bei einer erstmaligen flüchtigen Untersuchung als solche imponieren möchte. Der Verdacht wird bei weiterer Untersuchung zur Gewißheit. Denn sehen wir noch weiter genauer zu, so tasten wir genau dieselben Pulsationen auch in den übrigen darüber und darunter gelegenen Intercostalräumen beider Seiten. Wir finden, daß diese Pulsation auch im fünften linken Intercostalraum die absolute wie die relative Herzgrenze um ein bedeutendes überragt. Sie reicht bei einfacher Rückenlage bis in die mittlere Axillarlinie, soweit überhaupt ein freier Interkostalraum nachzuweisen ist; und bringen wir die Patientin in eine Lage, durch die der linke fünfte Interkostalraum weiter wird, so reicht die Pulsation noch weiter nach außen hinaus. Eine derartige Lage ist z. B. die rechte Seitenlage bei gleichzeitig sinistroskoliotischer Haltung des Thorax oder die Knie-Handflächenstellung. Genau denselben Befund erheben wir bei gleichartiger Untersuchung an den übrigen Intercostalräumen der rechten wie der linken Seite. Sprechen schon diese bisher erhobenen Befunde dagegen, daß die Bewegung der Thoraxwand durch eine Erkrankung von Herz oder Aorta ihr mitgeteilt sei, so überzeugt uns darin noch mehr die Beobachtung, daß die Bewegungen der Thoraxwand gar nicht im selben Rhythmus mit der Herztätigkeit erfolgen, sondern nur zeitweise ihn einhalten, in Wirklichkeit aber, wenn wir beide gleichzeitig auszählen, hinter der Pulszahl zurückbleiben. So zählte ich z. B. am 21. VII. vormittags eine Pulszahl von 68 in der Minute, während gleichzeitig nur 61 Thoraxwandschwankungen zu verzeichnen waren. Noch deutlicher tritt aber dieses Mißverhältnis zwischen Herzaktion und Thoraxbewegung zutage, wenn bei der Patientin die Herztätigkeit durch eine leichte körperliche Anstrengung beschleunigt wird, was, wie erwähnt, leicht auslösbar ist. In einem derartigen Moment zählte ich in einer Viertelminute 27 Pulsschläge bei nur 18 Thoraxbewegungen. Lassen wir die Patientin aufstehen, so sehen wir weiters die Bewegungen der Thoraxwand weniger



intensiv ausfallen. Sie werden aber auch im Stehen sofort deutlicher, wenn wir durch Druck auf die Oberbauchgegend das Zwerchfell hochdrängen und zu fixieren suchen. Patientin empfindet dabei Atembeschwerden, die bald so intensiv werden, daß man das Experiment unterbrechen muß.

An den Bewegungen des Thorax beteiligt sich, wie mir nach meiner Untersuchung scheint, nur indirekt durch die Erweiterung der unteren Thoraxöffnung bedingt, die beiderseitige Oberbauchgegend. Betasten wir an dieser Stelle die seitliche Bauchwand, so fühlen wir hier keine Muskelkontraktionen, wie etwa entsprechend der früher beschriebenen Muskelsteifung in den Intercostalräumen. Die Bauchmuskeln, (Musculus rectus abdominis und die Musculi obliqui) scheinen so zur Bewegung der unteren Thoraxappertur aktiv nicht beizutragen. Dementsprechend finden wir an der oberen Thoraxappertur die Muskeln des Schultergürtels gleichfalls in Ruhe. Ich möchte besonders hervorheben, daß am Musculus pectoralis major, der leicht abzutasten ist und dessen Funktion für einen Teil der beobachteten Bewegungen in Betracht kommen könnte, keinerlei tonische oder klonische Krampfzustände zu tasten sind. Ebenso sind unbeteiligt die Muskeln des Halses. Der Hals ist frei beweglich. Die Bewegungen des Thorax erfolgen weiters unabhängig davon, ob der Schultergürtel fixiert ist oder nicht, in gleichem Rhythmus und gleicher Stärke.

Lassen wir die Patientin im Liegen tief einatmen und den Atem anhalten, so hören die Bewegungen an den unteren seitlichen Thoraxpartien zunächst ganz auf, um später, solange das Inspirium bestehen bleibt, undeutlicher wieder einzusetzen. Die Bewegungen der manubrialen und der angrenzenden Thoraxpartien bleiben zur Zeit forcierten Inspiriums bestehen. Bei forciertem Expirium dagegen werden speziell die Bewegungen unten am Thorax deutlicher als bei ruhiger Atmung.

Wenn wir nach dieser Beschreibung des Falles eine Diagnose stellen sollen, so glaube ich davon absehen zu können, daß die Bewegung der Thoraxwand durch eine komplizierte Herzgefäßerkrankung ausgelöst ist, wie sie Schreiber für seinen Fall in Erwägung zieht. Auch wir standen anfangs vor dem ungewohnten Krankheitsbild etwas überrascht da und war der erste Gang unserer Untersuchung tatsächlich auch auf den Herzgefäßapparat gerichtet, um so mehr, als Patientin zur Konstatierung ihres Herzleidens von einem Kollegen zu uns geschickt worden war und selbst über Herzbeschwerden klagte. Schon die Untersuchung, die sich auf die gewöhnlichen klinischen Methoden der Palpation, Perkussion und Auskultation beschränkte, ließ uns aber eine Erkrankung des Herzgefäßapparates ausschließen, die für eine derartig ausgiebige Bewegung der Thoraxwand verantwortlich gemacht werden konnte.



Die röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchung, die mehr der Vollständigkeit halber und, um eine funktionelle Erkrankung des Herzens gleichzeitig zu erkennen, angeschlossen wurde, bestätigte das Resultat unserer erst erhobenen klinischen Befunde. Ich glaube weitere graphische Methoden, etwa nach dem Vorgange Schreibers, weglassen zu können. Sie können uns auch nicht besser davon überzeugen, daß die eigenartigen, beiderseits symmetrischen Bewegungen der Thoraxwand nicht als von einem erkrankten Herzgefäßapparat (Herzhypertrophie, Aneurysma, mediastino-perikardiale Schwartenbildung) ausgelöst betrachtet sein können, sondern daß der Impuls zur Bewegung in erster Linie in der Thoraxwand selbst, also in seiner Muskulatur zu suchen sein wird.

Das Kardiogramm (Abb. 1) zeigt, wie die Perkussion, ein kleines Herz. Durch Schreibers Publikation aufmerksam gemacht, habe ich auch der Bewegung der einzelnen Herzabschnitte am Röntgenschirm größere Aufmerksamkeit geschenkt. Ich fand, wie schon erwähnt, nichts Abnormes. Die Bewegungen des linken Herzrandes verliefen deutlich und normal, so daß auch danach kein Verdacht auf perikarditische Schwartenbildung besteht. Der Fall Schreiber wies das Symptom der Unbeweglichkeit des linken Herzrandes am Röntgenschirm auf, so daß Schreiber daraus den Bestand einer mediastino-perikardialen Schwartenbildung zu diagnostizieren sich berechtigt fühlte und geneigt war, diese letztere für die Bewegung der Thoraxwand verantwortlich zu machen.

In Abbildung 2, 3 und 4 zeigen uns die elektrokardiographischen Kurven, daß keine Störung im inneren Mechanismus des Herzens besteht. Die Herzaktionen erfolgen regelmäßig, sind von gleicher Stärke, nichts läßt auf eine abnorme Reizbildung oder Reizleitung schließen. Auch bei körperlicher Anstrengung erfolgt keine Änderung, so daß auch die funktionelle Prüfung das Herz gesund erscheinen läßt. Vergleichen wir die elektrokardiographische Kurve mit der ober ihr gezeichneten Kurve der Thoraxbewegungen, so sehen wir, worauf ich schon früher hingewiesen habe, daß die beiden Aktionen zum großen Teil in ganz verschiedenem Rhythmus, voneinander unabhängig erfolgen. Da aber, wenigstens bei ruhiger Herztätigkeit, die Thoraxbewegungen bestrebt sind, dem Herzrhythmus nahe zu kommen, und ihn auf kurze Strecken sogar einhalten, könnte man daran denken, daß die Herzaktion (eventuell der Anschlag der Herzspitze an die Thoraxwand) die auslösende Ursache für den Ablauf der Kontraktionen in der Thoraxwandmuskulatur abgeben könnte. Weiter schließt sich hier eine Überlegung an, auf die schon Schreiber flüchtig hingewiesen hat. Es könnte eine refraktäre Phase in Analogie zum Herzmuskel auch der in unserem Fall in erhöhtem Reizzustand befindlichen Thoraxmuskulatur

innewohnen, so daß nicht jede Ventrikelsystole eine Kontraktion der Thoraxwandmuskeln auslösen kann oder eine Verspätung dieser letzteren erfolgt.

Danach haben wir es also mit einer zu einem Zwang ausgearteten Reflexbewegung der Thoraxwand zu tun, was wir als Tic convulsiv zu bezeichnen pflegen. Dieser Tic hat Muskelgruppen ergriffen, die bisher zumindest selten in dem eigenartigen Krampfzustand beobachtet worden sein dürften. Wenigstens bezieht sich meine eigene Erfahrung auf diesen einzelnen Fall und finde ich auch bei eingehender Durchsicht der Literatur keine weiteren Aufzeichnungen.

Für die Annahme, daß die Systole des Ventrikels durch den Anschlag der Herzspitze den Tic auslöst, muß ich allerdings weitere Beweise schuldig bleiben, glaube aber dazu insofern berechtigt zu sein, als eine gewisse Abhängigkeit der beiden Aktionen voneinander sich aus den Kurven zu ergeben scheint und wir wissen, daß bei bestehender Disposition jeder örtliche Reiz (in unserem Falle also der Anschlag der Herzspitze) den Anstoß zur Entwicklung eines Tic in dem entsprechenden Muskelbezirk abgeben kann.

Wir haben also kein physikalisch-diagnostisches Herzrätsel vor uns, sondern klonische Krampfzustände in Muskelbezirken, die wir zumindest in so intensivem Grade auch willkürlich nicht in Funktion zu sehen gewohnt sind, und durch die die Thoraxwand die eigenartigen schaukelnden Bewegungen erfährt.

Ich habe mich durch Beobachtungen am eigenen Körper überzeugt, daß es uns bei angehaltenem Atem gelingt, eine analoge, wenn auch wesentlich schwächere und undeutlichere Bewegung am Thorax willkürlich zu intendieren. Auch hier bewegen sich oberer und unterer Thoraxabschnitt konträr. Wesentlich scheint für die willkürliche Bewegung die Ruhigstellung des Zwerchfelles zu sein. Außerdem konnte ich die Mitwirkung der Bauchmuskeln nicht ausschalten, die sich bei der Tic-Bewegung unseres Falles in Ruhe erwiesen haben.

So haben wir uns jetzt vor allem die Frage vorzulegen, welche Muskeln es sind, deren Funktion den Thorax in eine derartig schaukelnde Bewegung versetzen kann? Wir betreten damit ein Gebiet, das seit Galenus und später vor allem durch Hamburger viel bearbeitet ist, aber immerhin eine noch nicht zur Genüge gelöste Streitfrage der Physiologen bleibt. Wenn wir kurz rekapitulieren, fallen die Muskeln des Schultergürtels und die Bauchmuskeln weg. Dies ist als Resultat unserer Untersuchungen ohne weiteres sicherstehend. Wir haben auch keinen triftigen Grund, anzunehmen, daß die Tätigkeit der Musculi serrati allein eine so ausgiebige Bewegung der Thoraxwand erzeugen könnte. Immerhin entziehen sich diese unserer direkten Palpation und können wir ihre Mitwirkung zumindest nicht sicher ausschließen. Ebensowenig



können wir sie aber für das ganze Ausmaß der Bewegung verantwortlich machen. Die Musculi levatores costarum werden zufolge ihrer Anordnung noch weniger mitzutun haben. So bleibt uns noch die Wirkung der Musculi subcostales externi und interni sowie ihrer Verstärker, der Musculi intercostales und des Musculus transversus thoracis zu überlegen. Von den Musculi intercostales werden die Externi allgemein als Inspiratoren beschrieben. Ihre Tätigkeit kommt für eine Erweiterung des Thorax in Betracht, wie wir sie in unserem Falle vor allem an den unteren mehr seitlichen Thoraxpartien sehen. Ich glaube die schon bschriebene spitzenstoßartig fühlbare Bewegung in den Intercostalräumen hier ganz gut mit dem rhythmischen Krampfzustand dieser Muskeln erklären zu können. Die Interni werden von der Mehrheit der Forscher (auch schon Galenus) als Expiratoren beschrieben. Hamburger schaltet dabei die Intercartilaginei als Inspiratoren aus. Sind die Interni, zumindest ihr größerer Teil Inspiratoren, so werden wir ihnen in unserem Fall den Zug an der vorderen Thoraxwand nach innen zuschreiben können. Es ist aus der anatomischen Anordnung der beiden Muskelgruppen (Intercostales externi und interni) weiters zu erschließen, daß bei gleichzeitiger Innervation die Wirkung der ersteren an den lateralen, die der letzteren an den medialen, mehr sternalwärts gelegenen Thoraxpartien überwiegen muß. Der Bau des Thorax bedingt weiter, daß die antagonistisch gerichtete Bewegung an dén untersten Thoraxpartien einerseits, am Manubrium sterni andererseits am intensivsten ausfällt. Vielleicht, daß hier außerdem der Musculus transversus thoracis, dort die Musculi subcostales die Bewegung unterstützen.

Es fällt weiters sofort auf, daß alle in Betracht kommenden Muskeln von den Nervi thoracales, insbesondere deren vorderen Ästen den Nervi intercostales innerviert sind. Wir wissen, daß beim Tic sich die Krämpfe sehr häufig auf eine Summe von Muskeln erstrecken, die von einem Nerven oder einem Wurzelpaar gemeinsam versorgt werden.

Die von anderen Segmenten versorgten Atmungsmuskeln sind, wie die Untersuchung in meinem Falle ergibt, nicht befallen, auch nicht das Zwerchfell, dessen Bewegung wir rein als mitgeteilt aufzufassen haben und das aus dem vierten Halsnerven versorgt ist.

Durch diese Ausführungen glaube ich die eigenartigen Bewegung der Thoraxwand richtig analysiert zu haben. Der Fall liefert, abgesehen von seinem klinischen Interesse, einen interessanten Beitrag zur Physiologie der Intercostalmuskulatur. Wir sehen eine Muskelgruppe in forzierter Tätigkeit, deren Ergebnis dem Kliniker ein noch ungewohntes Bild abgibt und über die die experimentelle Forschung noch nicht das letzte Wort gesprochen hat.

Am Schlusse meiner Ausführungen bleibt noch die Frage nach dem Zustand des Herzens offen. Wir haben eine Kranke vor uns, deren Herz



klinisch, röntgenologisch und elektrokardiographisch sich normal verhält, das aber auf geringe körperliche Anstrengung oder psychische Aufregung mit ungewöhnlichem Mehrschlag reagiert. Ich glaube nicht, daß wir richtig daran tun, in unserem Falle die Pulsbeschleunigung ohne weiteres als Maß für die Leistungsfähigkeit des Herzens anzunehmen. Dies um so weniger, als sonstige Insuffizienzerscheinungen trotz langen Bestehens des Leidens fehlen. Wir könnten also höchstens uns zur Annahme einer Herzneurose im Sinne einer angioneurotischen Tachykardie bei einem Nervösen entschließen. Aber auch diese Möglichkeit liegt nicht allein vor. Wir können ebenso das Herz als gesund auffassen und uns vorstellen, daß es nur auf eine vermehrte Inanspruchnahme infolge des Krampfzustandes der Atmungsmuskulatur mit vermehrter Schlagfolge reagiert. Nach dieser Überlegung befindet sich das Herz unserer Patientin durch die gegebenen Verhältnisse stets nahe an dem Zustand, bei dem durch ein geringes Plus an Mehranforderung, wie sie körperliche Anstrengung und Aufregung ergeben, Tachykardie ausgelöst wird.

Welche Untersuchungsmethode ich also anwende, von welcher klinischen Überlegung immer ich mich leiten lasse, ich finde nichts, das mich zur Annahme einer Erkrankung des Herzens und seiner Umgebung mit einiger Gewißheit veranlassen würde. An den Zustand einer Herzneurose (auch über diese läßt, wie wir gesehen haben, der objektive Befund uns streiten) berechtigen uns eventuell anamnestische Daten zu denken.

Schreiber hat vor allem den Bestand einer mediastino-perikardialen Schwartenbildung für die Ursache der Thoraxbewegung in Überlegung gezogen. Ich wüßte wirklich nicht, wie diese Schwarte verlaufen müßte, um diese Bewegung gerade am obersten manubrialen Anteil des Sternums so intensiv und hier gerade am ausgiebigsten durch einfache Herzkraft zu gestalten. Nach meiner Überzeugung ist diese Überlegung auch für den Schreiberschen Fall ebenso wie für den meinen schon aus der Art der Bewegung von der Hand zu weisen.

Zusammenfassend möchte ich so aus meinen Beobachtungen an dem Falle kurz folgende Schlüsse ziehen:

1. Bei vorliegendem Falle hat unsere Diagnose auf Tic der Intercostalmuskulatur zu lauten. Eventuell sind benachbarte Muskelgruppen mit ergriffen.

2. Wir werden künftighin die Bewegung der Thoraxwand, welche von J. Schreiber als Thoraxwandschaukeln einseitig beobachtet und zum erstenmale beschrieben wurde, nach der Analisierung meines Falles, der diese Erscheinung beiderseitig bot, als diagnostisch wertvolles Symptom für Tic der Intercostalmuskulatur uns einzuprägen haben.



3. Eine Erkrankung des Herzens, der großen Gefäße und des Mediastinums besteht bei unserem Fall sicher nicht.

4. Die Tachykardie erklärt sich eventuell schon aus dem Krampfzustand der Atmungsmuskulatur. Ist also sozusagen ein physiologischer Reflex auf einen pathologischen Reiz.

5. Für den Rhythmus der Ticschläge lassen sich nach den Beobachtungen an meinem Fall eventuell drei Faktoren erkennen: der Nerveneinfluß, eine dem Muskel selbst innewohnende regulierende Tätigkeit in Analogie zu den bekannten Verhältnissen am Herzmuskel und als auslösende Ursache für die einzelnen Kontraktionen vielleicht auch der Anschlag der Herzspitze an die Thoraxwand.

Besprechungen.

Weil, A., Die Innere Sekretion. Verlag Jul. Springer, Berlin 1921.

Weil gibt in seinem Buche eine knappe und gut übersichtliche Darstellung der Lehre der inneren Sekretion vom rein physiologischen Gesichtspunkte aus. Das Bemerkenswerteste an dem Buch ist die Art der Anordnung des Stoffes. Im Gegensatz zu den bisher vorliegenden klinischen Monographien, die von der einzelnen Blutdrüse ausgehen und deren Bedeutung für das endokrine System beleuchten, geht W. von den einzelnen Funktionen aus und bespricht den Anteil der verschiedenen Lebensäußerungen. So erscheinen das Blut, der Kreislauf des Blutes, die Atmung und Stimmbildung, Stoffwechsel, Wachstum und Körperform, Fortpflanzung, Geschlechtstrieb usw. im Lichte ihrer Beziehungen zum hormonalen System, und man erhält so zweifellos einen guten Einblick in die schwierige Materie. Besonders instruktiv sind die Skelettabbildungen in Kapitel „Wachstum und Körperform" und wenn auch an einzelnen Stellen einzelne klinische Irrtümer unterlaufen sind, so ist das Buch doch im ganzen dem Kliniker bestens zu empfehlen.

H. Zondek.

Ruben Gassul, Die Bedeutung der verschiedenartigen Strahlen für die Diagnose und Behandlung der Tuberkulose. Verlag Georg Thieme, Leipzig 1921.

Die aus dem Universitätsinstitut für Krebsforschung an der Charité Berlin erschienene und mit dem Robert Koch-Preis gekrönte Monographie gibt in klarer, vollständiger und doch kurzer Darstellung einen Einblick und Überblick über unser Wissen und Können auf dem gekennzeichneten Gebiet. Dem Verf. stand dabei persönliche Erfahrung zur Seite, die ihren Niederschlag in der kritischen Würdigung der in der Literatur niedergelegten Mitteilungen gefunden hat. Die Literatur ist ausreichend berücksichtigt.

Gudzent.



(Aus dem physiol.-chem. Laboratorium in Dr. Lahmanns Sanatorium, Weißer Hirsch b. Dresden.)

Untersuchungen über Mineralstoffwechsel V.
4. Untersuchung bei Hämophilie.

(1. Versuch H. S. 1912.)

Von
Ragnar Berg.

Mit 1 Abbildung im Text.

Bei den vorhergehenden Versuchen haben wir durch eine eigenartige Zusammenfügung der Versuchsresultate der Harnuntersuchung einen Überblick erzielt, der sonst bei der Mannigfaltigkeit der Resultate und ihrer gegenseitigen Abhängigkeit in anderer Weise nicht zu erzielen gewesen wäre. Wir haben bei dieser Art der Bearbeitung vielerlei gewonnen. Zunächst ist es nur dadurch möglich gewesen, die verhältnismäßige Ausfuhr von Stoffen zu beurteilen, die nicht oder nur in geringfügigen Mengen mit der Nahrung aufgenommen werden, vielmehr mehr oder minder ausschließlich auf die Lebensvorgänge im Organismus selbst zurückgeführt werden müssen: Harnstoff, Harnsäure, Ammoniak, Aminostickstoff, Kreatinin, Reststickstoff, Esterschwefelsäure und Neutralschwefel. Abgesehen von den analytischen Schwierigkeiten, die sich aus der Notwendigkeit der Bestimmung dieser Stoffe in der Nahrung wie in den Ausscheidungen ergeben und die Stoffwechseluntersuchungen erschweren und verteuern würden, würde eine Bilanz in gewöhnlichem Sinne bei diesen Stoffen stets und unter allen Umständen nur ein gewaltiges Defizit ergeben. Das heißt, daß die gewöhnliche Bilanzbestimmung bei diesen Stoffen gar nichts über die Vorgänge im Organismus aussagen kann. Gerade das aber ist bei Untersuchungen wie den Vorliegenden die Hauptsache, da der Grund der Krankheit offenbar in erster Reihe in den konstitutionellen Verhältnissen des betreffenden Organismus und nicht in der Nahrung zu suchen sein wird, während äußere Momente höchstens insofern Beachtung beanspruchen können, als sie unter Umständen auf die krankhaften Vorgänge auslösend wirken können.

Bei anderen Stoffen, wie dem Gesamtstickstoff oder den Mineralstoffen enthalten normaler Weise Nahrung und Ausscheidungen, falls





die Versuche sich über genügend lange Zeiträume ausdehnen, im großen Ganzen gleichviel. Hier ist also die Möglichkeit einer vollständigen und richtigen Bilanzrechnung gegeben, und hier erfüllt die Bilanz auch voll und ganz ihren Zweck, wenn es gilt bei langdauernden Versuchen einen Ansatz oder einen Verlust festzustellen. Es wäre aber gänzlich verfehlt, wenn man deshalb annehmen wollte, daß sie bei diesen Stoffen auch über die inneren Vorgänge im Organismus stets etwas mit Sicherheit zu schließen erlaube. Wir können dabei für die Kritik von zwei Grenzfällen ausgehen: die Zufuhr dieser Stoffe ist ganz gleichmäßig oder sie ist gänzlich unregelmäßig.

Der erste Fall, die vollkommen gleichmäßige Zufuhr, ist nur dann möglich, wenn es sich um die Ernährung mit einem einzigen Nahrungsmittel oder auch einem absolut gleichmäßigen Gemisch aus verhältnismäßig wenigen Stoffen handelt. Auch dann kann dieser Grenzfall nur erreicht werden, wenn das oder die betr. Nahrungsmittel schon vor dem Beginn der Versuche in solchen Mengen vorhanden sind, daß sie für den ganzen Versuch ausreichen, wenn die Stoffe sorgfältig gemischt sind (wozu selbstverständlich auch ein vollkommenes Zerkleinern derselben eine Vorbedingung ist), daß die Durchschnittsanalyse auch den tatsächlichen Gehalt der einzelnen Tagesportionen vollkommen richtig angibt, und wenn endlich die einzelnen Tagesportionen ganz genau abgewogen werden. Es kämen hier noch eine Menge Vorsichtsmaßregeln in Betracht, doch können wir diese jetzt beiseite lassen, da aus dem schon Gesagten ja klipp und klar hervorgeht, daß man eine derartige Gleichmäßigkeit im besten Falle bei ziemlich kurzen Versuchsreihen ermöglichen kann, daß sie also bei langandauernden Versuchen vollkommen wegfällt. Wenn aber eine derartige Gleichmäßigkeit glücklich erzielt worden ist, dann sagt uns allerdings auch die genaue Tagesbilanz alles, was wir auch über die relative Mehrausscheidung oder Zurückhaltung zu wissen wünschen.

Ist wiederum die Zufuhr eine ganz unregelmäßige, vermag uns die Bilanz selbstverständlich nichts über diese Vorgänge zu sagen. Zeigt die Bilanz z. B. einen Ansatz, die Ausscheidungen also ein Defizit gegenüber der Zufuhr, so braucht dieser Ansatz durchaus keine Wirklichkeit zu sein, denn es kann sein, daß die augenblickliche Zufuhr gegenüber der Ausscheidung etwas groß geraten ist, beide aber unter der Norm liegen, und in dem Falle kann sogar die scheinbare Zurückhaltung eines Stoffes tatsächlich eine Ausschwemmung sein. Umgekehrt darf ein bilanzmäßiger Verlust nicht gleich als Ausschwemmung gedeutet werden, denn wenn die Zufuhr über die Norm groß geworden ist, kann tatsächlich trotzdem ein Ansatz erfolgt sein.

Bei diesem Grenzfall würde auch die von mir entdeckte Berechnungsweise versagen, wenn die Versuche nicht über eine so lange Zeit ausgedehnt werden, daß die errechnete mittlere Ausfuhr sich normaler Weise mit der mittleren Zufuhr deckt, daß also trotz Ungleichmäßigkeiten in der Zufuhr ein Gleichgewichtszustand zwischen Zu- und Ausfuhr erreicht wird. Ist die Versuchszeit aber lang genug gewählt, so gibt diese Berechnungsweise wenigstens im großen ganzen richtige Resultate. Selbstverständlich wird dann auch die Summe der gewöhnlichen Schlußbilanz immer noch vollkommen zuverlässig sein, aber die Tagesbilanzen sind zu unsicher, als daß sie zur Beurteilung der Vorgänge im Organismus herangezogen werden könnten, während meine Berechnungsweise auch da immer noch die Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Zwischen diesen beiden Grenzfällen liegen nun die Verhältnisse des gewöhnlichen regelmäßigen Lebens. Auch hier sind Schwankungen in der Zufuhr der einzelnen Tage die Regel, aber einerseits sind die Schwankungen ziemlich geringfügig.



andererseits kehren sie gewöhnlich stets an denselben Wochentagen wieder, so daß schon eine Versuchsdauer von wenigen Wochen genügt, um den sicheren Durchschnitt sowohl der Zufuhr als der Ausfuhr zu erreichen. Für die Bedeutung der Bilanzrechnung der einzelnen Tage gilt dann genau dasselbe wie für den zweiten Grenzfall. Für die Beurteilung der Mehrausfuhr oder Zurückhaltung an einzelnen Tagen ist aber die wahrscheinliche Richtigkeit meiner Berechnungsweise noch vergrößert, weil die Tagesschwankungen der Zufuhr an sich kleiner werden und die Berechnung der mittleren Ausfuhr sicherer geworden ist. Man kann also diesen mittleren Fall als Spezialfall des zweiten Grenzfalles betrachten, worin nur die zur Erzielung genauer Mittelwerte nötige Versuchszeit kürzer geworden ist.

Ganz und gar versagt selbstverständlich die Bilanzberechnung, sobald es sich um rein pathologische Ausscheidungsprodukte, die bei gewissen Krankheiten als für diesen Fall normale Ausscheidungen, wie z. B. Zucker bei Diabetes, zu betrachten sind. Durch meine Berechnungsweise werden aber auch hier zuverlässige Resultate erhalten, ja hierbei zeigen sich die Berechtigung dieser Berechnung und ihr Wert gerade in hellstem Lichte.

In der letzten Hämophiliearbeit hatte ich flüchtig auf diese Verhältnisse hingewiesen und hervorgehoben, daß es doch von Wert sein könnte, einmal bei einer ausgedehnten Versuchsreihe einen Vergleich zwischen den beiden Berechnungsarten zu ziehen. Bei dem nächsten sich bietenden Falle wollte ich wenigstens 14 Tage lang einen vollständigen Stoffwechselversuch mit besonderer Berücksichtigung der Mineralstoffe anstellen, und eine solche Gelegenheit bot sich schon im Mai 1912.

Der Patient war wie mein vorhergehendes Studienobjekt ein 17jähr. Jüngling aus den oberen Gesellschaftsklassen. Bei diesem H. S. wie früher bei W. P. zeigte sich die Krankheit in sehr häufigen Ergüssen, besonders in den Gelenken, sowie in zweimaligen Nierenblutungen. Nur war im allgemeinen der Zustand des neuen Patienten weit schlechter als der von W. P., und die anfallsfreien Pausen stets auf wenige Tage beschränkt.

Bisherige Krankengeschichte.

Herr H. S. Dresden, 17 Jahre, Deutscher; evangelischer Konfession. Eintritt: 5. Mai 1912, Austritt: 1. Juli 1912. Klinische Diagnose: Hämophilie.

Eltern gesund. Zwei Geschwister des Vaters zuckerkrank. Großmutter mütterlicherseits und deren Geschwister sehr nervös, teils in Anstalten gewesen.

Bis zum elften Jahre viel Kartarrhe, ab und zu Urate im Harn, mit 9 Jahren Diphtherie, mit ca. 10 Jahren leichte Influenza. Schon mit 2 Jahren fielen Blutungen der Weichteile (blutige Flecken) auf, dann beim Zahnwechsel stets stärkere Blutungen, bei Katarrhen viel Nasenbluten; seit dem elften Jahre Gelenke betroffen, besonders Knie, Füße, Ellenbogen; auch Schultern und Hände. Einmal nach Angina (Herbst 1908), einmal später (Jan. 1912) Hämaturie, in ca. zwei Tagen gewichen.

Kalte Extremitäten. — Schlaf gut nach erschwertem Einschlafen; kein Kopfschmerz oder Schwindel. — Verdauung in Ordnung.



Bisherige Kost: gemischt; einmal wöchentlich Fleisch, täglich Gemüse, Obst; kein Alkohol, u. U. selten Kaffee und Tee.

Status: schwächlich gebildet und entwickelt; zart; genügender Ernährungszustand. Herz: Größe normal, die ersten Töne unrein, sonst normal; Lunge: frei; Reflexe: normal. Gewicht am 14. V. = 47,6; Urin frei; Puls: 80. Allgemein in der Entwicklung zurück. Schwache Muskulatur; schlaffe, zusammengesunkene Haltung; es wird sehr wenig gegangen, weil schnell ermüdete Beine; im Stehen Oberkörper vornüber geneigt. Bei aufrechter, gerader Haltung Sorge nach hinten zu fallen. Skoliose, die bei bewußtem Gradehalten teilweise ausgeglichen wird; untere Rippen links entsprechend vorgewölbt. Beide Ellenbogen in mäßiger Kontrakturstellung, können nicht ganz gestreckt werden; linke Schulter zurzeit in Beweglichkeit stark behindert. Arm wird ohne Beteiligung des Schultergürtels nur ca. 45° abduziert, Gelenkgegend geschwollen. Beide Ellenbogen zeigen starke Auftreibung der Epiphysen, besonders auffallend der capitale rad.; ebenfalls Knie in Epiphysen aufgetrieben, hier noch deutliche Verdickung der Kapseln. Zurzeit Schwellung des linken Unterarms (durch Blutung kürzlich), Verfärbung und behinderte Bewegung im Handgelenk und in den Fingern (wohl tendogen).

Rechtes Bein: Spina bis Mall. ext. 88 cm,
Linkes Bein: Spina bis Mall. ext. 90 cm.

Koser-Melaton: normal. Die leichte Beugung im Kniegelenk rechts etwas mehr als links rechtfertigt die Verkürzung offenbar nicht; beim Gehen und Stehen entsprechend rechte Hüfte niedriger als linke: Umfang: 26 cm oberhalb Mall. ext. rechts 24,0, links 25; 23 cm oberhalb oberer Rand Pat. rechts: 40,0, links: 41,5.

Therapie: dreimal Bettlichtbad, bzw. Bettlichtbad für Knie, statt dessen Sonnenbad, falls möglich. Dreimal Fango auf Knie, Ellenbogen, linke Schulter. Ganzmassage täglich früh im Bett. Liegekur.

Meine Laborantinnen waren wohl auf die dabei vorkommenden Arbeiten gut gedrillt, aber zwei hatten noch keine zusammenhängenden Stoffwechselversuche mitgemacht und waren deshalb auch nicht an die dabei notwendige Arbeitsgeschwindigkeit gewöhnt. Ich konnte deshalb, als die Gelegenheit sich so unerwartet schnell fand, nicht daran denken, sofort einen vollständigen Stoffwechselversuch anzufangen, mußte mich vielmehr anfangs darauf beschränken, nur die Kot- und Harnuntersuchungen voll durchzuführen und während der Zeit mein Personal weiter zu drillen. Am 11. Mai fing die Untersuchung an, und am 6. Juni konnte ich den vollständigen Stoffwechselversuch mit dem Bewußtsein anfangen, daß meine Hilfskräfte allen Anforderungen gewachsen waren.

Vorher hatte ich schon aus anderen Gründen die meisten in der Sanatoriumsküche vorkommenden Nahrungsmittel wenigstens einmal analysiert[1]) und hoffte jetzt, daß man aus diesen und den in der Literatur enthaltenen Werten die Zusammensetzung der Nahrung auch für die Zeit, wo diese nicht analytisch bestimmt würde, mit einiger Sicherheit würde berechnen können. Dann könnte man auch für diese Zeit eine wenigstens einigermaßen zuverlässige Bilanz aufstellen, vorausgesetzt, daß die analytisch gefundenen und die berechneten Werte während der

[1]) Berg, Die Nahrungs- und Genußmittel. Holze & Pahl, Dresden 1913.



späteren vollständigen Stoffwechseluntersuchung nicht gar zu sehr auseinander fielen.

Wie bei Birkners und meiner Arbeit[1]) über den Stoffwechsel bei Entfettungskuren wurde dem Patienten auch hier die Nahrung ganz genau zugewogen und eine qualitativ und quantitativ gleiche Menge gleichzeitig von dem halbierten Material für die Untersuchung abgewogen. Die einzelnen Gewichte wurden jeden Tag vor Inangriffnahme der Analyse nochmals im Laboratorium genau nachgeprüft.

I. Die Untersuchung der Nahrung geschah in folgender Weise. Nachdem die einzelnen Gewichte kontrolliert und richtig befunden worden waren, wurde die ganze Nahrung eines Tages gemengt; zunächst ließ man das Flüssige möglichst ablaufen, trieb dann einen Rest wiederholt durch eine starke verzinnte Rekordmühle, bis er aufs kleinste zerkleinert worden war, und mischte dann mit sauberen Händen diese Masse aufs innigste mit dem flüssigen Teil. Arbeitet man rasch, ist die Verdunstung so gering, (2—3 g auf 2—4 kg Nahrung), daß man in Übereinstimmung mit Tigerstedts Befund sie nicht zu berücksichtigen braucht und von einer neuen Wägung absehen kann. Von diesem Brei wurden unter stetem Mischen die nötigen Portionen teils auf der technischen Wage mit einer Genauigkeit von $\pm$ 0,01 g bei größeren Untersuchungsmengen direkt abgewogen, teils in großen, leichten, gut verschlossenen Wägegläsern, die mit einem kleinen Spatel aus dünnem Nickelblech beschickt waren, abgefüllt, aus welchen dann die kleineren Versuchsquanten auf der analytischen Wage abgewogen wurden.

1. Etwa 100 g Brei wurden auf dem Wasserbade eingedampft und dann eine halbe Stunde im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Von einer Bestimmung der so gehaltenen Trockensubstanz wurde abgesehen, da ja alle bisherigen Erfahrungen gezeigt haben, daß man auf diesem Wege nur ganz falsche Werte erhalten kann, und weil weiter die Trockensubstanzmenge für die vorliegende Untersuchung als bedeutungslos angesehen wurde. Wir haben sie zwar gewogen, doch lohnt es gar nicht der Mühe, diese Werte anzuführen. Dann wurde der Trockenrückstand für die Fettbestimmung benutzt, die in gewöhnlicher Weise durch Extraktion mit Äther bewerkstelligt wurde.

2. Der Rückstand von der Fettbestimmung wurde dann 48 Stunden mit 70% Alkohol extrahiert; aus dem Alkoholextrakt wurde nach Verdunsten des Alkohols und Inversion des Zuckers mit Salzsäure der Zucker in gewöhnlicher Weise nach Fehling bestimmt.

3. Der Rückstand von der Zuckerbestimmung wurde dann invertiert und zur Stärkebestimmung benutzt.

4. In dem Rückstand von der Stärkebestimmung wurden endlich die Rohfaser durch Aufschließen mit Glycerinschwefelsäure in gewöhnlicher Weise bestimmt.

5. Für die Stickstoffbestimmung wurden dreimal 20 g Nahrungsbrei kjeldahlisiert, auf je 1 Liter aufgefüllt und davon dann jedesmal in 100 ccm das Ammoniak wie unten bestimmt. Zur Berechnung des Rohproteins wurden die Stickstoffwerte mit 6,25 multipliziert.

6. Für die Bestimmung des Schwefels wurden etwa 20 g Nahrungsbrei genau abgewogen, mit 5 ccm reinster 20 proz. Kalilauge vermischt und in einem 100 ccm fassenden Nickeltiegel mit verstärktem Boden[2]) zur Trockne verdampft. Der Rück-

[1]) Birkner und Berg, Zeitschr. f. klin. Med., Verlag von Aug. Hirschwald in Berlin 77, H. 5 u. 6.

[2]) Berg: Chem.-Ztg. 36, 509. 1912.



stand wurde gepulvert, mit 25 g schwefelfreiem Kaliumnatriumkarbonat und dann mit 12,5 g schwefelfreiem reinstem Natriumsuperoxyd innigst vermischt, in den Tiegel zurückgebracht, darin gut eingedrückt und mit einer Schicht von Kaliumnatriumkarbonat, womit man die Reibschale und das Pistill abgespült hatte, zugedeckt. Der Tiegel wurde nun, gut zugedeckt, über einer ganz kleinen Flamme erwärmt, bis die Reaktion zu Ende war, und dann scharf geglüht, bis die Masse klar geschmolzen war und ruhig floß. Nach dem Erkalten läßt sich die Schmelze in toto herausnehmen; der Tiegel wird mit heißem Wasser gereinigt und in diesem Wasser die Schmelze unter Ansäuern mit Salzsäure gelöst. Die Lösung wird mit 10 ccm Salzsäure, die 10% Brom enthält, gekocht, bis der Bromgeruch verschwunden ist, dann mit Ammoniak alkalisch gemacht und filtriert. Nach Auswaschen des Filters mit heißem Wasser wird dann die Schwefelsäure wie früher[1]) angegeben als Bariumsulfat gefällt und bestimmt.

Bedingung für ein gefahrloses Arbeiten ist, daß die Substanz ganz trocken ist, daß die Pulverung und die Mischung aufs innigste ausgeführt wurden, daß man nicht mehr Substanz als angegeben verwendet (bei sehr fettreicher Substanz nur die Hälfte), daß das Gemisch in dem Tiegel gut eingedrückt wird, und daß das Erhitzen nicht zu plötzlich geschieht. Sonst kann man u. U. sogar sehr unangenehme Explosionen erleben, wie ich selbst erfahren habe.

Um genaue Resultate zu erhalten, ist es, was viel zu wenig bedacht wird, absolut unerläßlich, daß die Bestimmung in einem Zimmer ausgeführt wird, wo kein Leuchtgas vorhanden ist, weil dieses große Mengen Schwefel enthält. Wir benutzen hier zum Eindampfen eine elektrische Heizplatte und zum Verbrennen einen Benzinbrenner. Bei Benutzung von Leuchtgas kann die einzelne Bestimmung 80 mg oder mehr, also ganz erheblich zu hoch ausfallen.

7. Zur Bestimmung von Chlor wird etwa 50—100 g Nahrungsbrei genau abgewogen und in einen Jenenser Rundkolben überführt. Dieser besitzt einen eingeschliffenen Helm, durch welchen das Rohr eines Tropftrichters hindurch geht. Von dem Helm führt ein Gasableitungsrohr zunächst etwa 20 cm horizontal ab, knickt dann rechtwinklig nach unten und hat auf der Mitte des etwa 15 cm langen abführenden Teiles eine 50 ccm fassende Sicherheitskugel. Dieses absteigende Rohr ist mit einem Peligotschen Rohr verbunden, das 10proz. Silbernitratlösung enthält. Der Kolbeninhalt wird bei aufgesetztem Helm zum Sieden erhitzt und dann tropfenweise mit heißer Chromsäurelösung (100 g chlorfreies Kaliumbichromat, 250 ccm Wasser und 150 ccm conc. Schwefelsäure) versetzt, bis bei weiterem Erhitzen die Flüssigkeit nicht mehr grün, sondern tiefbraun erscheint. Man erhitzt dann weiter bis weiße Dämpfe erscheinen. Durch diese Operation wird das Chlor in Freiheit gesetzt und in die Peligotsche Vorlage übergetrieben. Beim Erscheinen der weißen Schwefelsäuredämpfe ist die Austreibung des Chlors gewöhnlich beendet; man prüft dies, indem man eine neue Vorlage mit etwas Silbernitratlösung vorlegt: erscheint keine Trübung von Chlorsilber, so ist die Destillation fertig. Die Flüssigkeit mit dem Chlorsilber wird nun in Eiswasser abgekühlt und der Niederschlag auf einem Goochtiegel abfiltriert, mit eiskaltem Wasser gewaschen, bei 110° getrocknet und dann gewogen.

8. Für die Bestimmung von Salpetersäure werden 50 g Brei mit absolutem Alkohol verrieben. Die Flüssigkeit wird durch ein Filter gegossen und die Behandlung mit Alkohol noch zweimal wiederholt. Man läßt dann das Ungelöste mit 70proz. Alkohol über Nacht stehen, filtriert durch das schon benutzte Filter, wäscht mit 70proz. Alkohol nach und destilliert dann den Alkohol aus den vereinigten Filtraten ab. Der Rückstand wird in einem Rundkolben mit reiner Kalilauge stark alkalisch gemacht und so lange gekocht, bis die Dämpfe innerhalb 5 Minuten

[1]) Berg: l. c.: Birkner und Berg: Zeitschr. f. klin. Med. **77**, H. 5 u. 6. 1913.



Lackmuspapier nicht mehr blau färben. Dann macht man mit verdünnter Schwefelsäure stark sauer, gibt etwa 1 g reinstes reduziertes Eisen hinzu und kocht, nachdem die Reaktion nachgelassen hat, bis das Eisen in Lösung gegangen ist. In dieser Lösung, die durch das vorhergehende Kochen mit Lauge ammoniakfrei gemacht wurde, ist jetzt die Salpetersäure als Ammoniak vorhanden, das wie unten bestimmt wird, nachdem man die Schwefelsäure erst mit Kalilauge abgestumpft hat.

9. Zur Bestimmung von Ammoniak wurden etwa 20 g Brei in eine Gaswaschflasche Nr. 1078 nach Hugershoff genau eingewogen, mit 5 g Kochsalz und 2 g Magnesia sowie 50 ccm Alkohol versetzt, in einem Wasserbad auf etwa 50° erwärmt und durchlüftet. Der Luftstrom passiert erst zur Erzielung einer Luftdruckverminderung ein mit Quecksilber 50 cm hoch gefülltes, etwa 2 cm weites Glasrohr, dann ein enges Rohr, das etwas konzentrierte Schwefelsäure zum Zurückhalten von Ammoniak enthält und kommt dann erst in den Apaprat hinein. Von diesem passiert er einen Tropfenfänger und dann eine kleine Gaswaschflasche, die mit einer gemessenen Menge n/10 Schwefelsäure beschickt ist, endlich eine Sicherheitsvorlage und wird dann durch eine kräftig wirkende Wasserstrahlpumpe abgesogen. Nach $^3/_4$ Stunden ist die Übertreibung des Ammoniaks beendet und der Schwefelsäureüberschuß wird zurücktitriert.

10. Zur Bestimmung der übrigen Mineralstoffe muß der Brei verascht werden; da diese Bestimmungen viel zu viel Zeit und Arbeit erfordern, als daß sie während des Stoffwechselversuches bewältigt werden könnten, wurden hierfür 500 g zunächst zur Trockne verdampft, gepulvert und restlos in ein gut schließendes Stöpselglas überführt, das vorher und nach dem Einfüllen gewogen wurde. Als die Untersuchung beendet war und wir wieder mehr Zeit hatten, wurde das Glas wieder mit dem Pulver gewogen. Das Pulver wurde dann halbiert, die eine Hälfte wurde als Reserve aufgehoben, die andere verascht. Für die Veraschung wurde das Pulver zunächst in einem 1 Liter fassenden Jenaer Kjeldahlkolben mit reinster conc. Schwefelsäure befeuchtet und stehen gelassen, bis es sich zu einem schwarzen Brei verwandelt hatte. Dieser wurde mit conc. Schwefelsäure verdünnt, zum Sieden erhitzt und dann nach Bedarf mit jeweils kleinen Mengen reinster conc. Salpetersäure versetzt. Dieser Zusatz wurde wiederholt, bis beim weiteren Erhitzen bis zur Entwickelung von weißen Schwefelsäuredämpfen keine Schwärzung der Flüssigkeit mehr eintrat. Nach Abkühlen wurden zur Zersetzung der gebildeten Nitrosylschwefelsäure 3 Volumen kaltes Wasser hinzugefügt und bis zur Austreibung der roten Dämpfe gekocht. Die Lösung wurde dann in einer Platinschale überm Pilzbrenner eingedampft, bis die Schwefelsäure verjagt und die Sulfate größtenteils zerlegt waren. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze in verdünnter Salzsäure gelöst, zur Abscheidung der Kieselsäure wieder eingedampft und der Rückstand scharf getrocknet. Endlich wurde der Rückstand wieder in Salzsäure und heißem Wasser gelöst, durch Filtrieren von Sand und Kieselsäure befreit und nach Auswaschen des Filters das Filtrat auf 500 ccm aufgefüllt. Hiervon wurden zu der Bestimmung der Phosphorsäure und der Alkalien je 50 ccm, für die übrigen Metalle 150 ccm abgemessen, während der Rest für die Kontrollbestimmungen zurückgestellt wurde.

11. Phosphorsäurebestimmung. Die abgemessenen 50 ccm werden dreimal mit Salpetersäure abgeraucht, mit 10 ccm konz. Salpetersäure versetzt und mit konz. Ammoniak gegen Lackmus alkalisch gemacht. Dann macht man mit verdünnter Salpetersäure wieder sauer, setzt 100—300 ccm (je nach Bedarf) Molybdänsäurelösung hinzu, schüttelt tüchtig um und läßt über Nacht stehen. Am nächsten Tage filtriert man durch ein Papierfilter ab, wäscht etwa zehnmal mit einer stark verdünnten Molybdänlösung nach, übergießt den Filterinhalt mit verdünntem Ammoniak, wäscht das Filter weiter mit $2^1/_2$ proz. Ammoniak etwa zwanzig-



mal nach, versetzt Filtrat und Waschwasser mit einem Tropfen Lackmus und macht mit verdünnter HCl schwach sauer; unter Umschütteln setzt man 50 ccm Magnesiamixtur, und nachdem ein Niederschlag entstanden ist, noch $^1/_4$ Vol. 20 proz. Ammoniaks hinzu und läßt über Nacht stehen. Am nächsten Tage wird der Niederschlag durch einen Neubauer-Tiegel abfiltriert und zehnmal mit $2^1/_2$ proz. Ammoniak gewaschen. Die weitere Behandlung des Tiegelinhalts ist genau wie bei der unten beschriebenen Magnesiabestimmung. Man wägt die Phosphorsäure als Magnesiumpyrophosphat.

12. Bestimmung von Kalium und Natrium. Die abgemessenen 50 ccm werden in einer Glasschale dreimal mit HCl verdampft; jedoch ist dieses Abdampfen in den Fällen unnötig, in denen die Lösung der organischen Substanz vor dem Auffüllen auf 250 ccm vollkommen zur Trockene verdampft worden ist. Nach dem Abdampfen löst man wieder in heißem Wasser, spült in einem Kolben, gibt zu der Lösung Phenolphthalein als Indicator und versetzt sie dann mit genügend viel Barytlösung, kocht auf, bis der Niederschlag gut flockig geworden ist, filtriert ihn ab, wäscht ihn gründlich mit Wasser aus, versetzt das Filtrat mit einem Überschuß von Ammoniumcarbonat und Ammoniak (konz.), kocht wieder auf, filtriert ab und wäscht gut mit heißem Wasser aus. Das Filtrat wird in einer Platinschale verdampft; dann trocknet man den Rückstand im Trockenschrank, raucht die Ammonsalze ab und löst die Schmelze in Wasser. (Beim Abrauchen der Ammonsalze darf die Schale nicht zum Glühen kommen). Die Lösung muß vollkommen klar sein, sonst muß man sie wieder mit Ammoniumcarbonat usw. behandeln, bis die Schmelze sich vollkommen klar löst. Die Lösung wird dann zur Trockne verdampft, von Ammonsalzen befreit, mit HCl stark angesäuert, verdunstet, getrocknet kurz ganz schwach geglüht und gewogen. Nach dem Wägen wird die Schmelze wieder in Wasser gelöst, und wenn ihr Gewicht weniger als 0,1 g ist, direkt zur K-Bestimmung verwendet. Wog die Schmelze mehr als 0,1 g, so füllt man die Lösung auf 100 ccm auf, nimmt davon 25 ccm, und versetzt diese in einer Glasschale mit soviel 10 proz. Platinchloridlösung, daß auf je 0,1 g Alkalichloride mindestens 3 ccm Platinchlorid kommen. Man verdampft soweit, daß der Rückstand beim Erkalten eben vollständig erstarrt, zerreibt den Rückstand mit etwa 50 ccm 97 proz. Alkohol, läßt einige Stunden stehen, während welcher Zeit man öfter umrührt, filtriert durch einen Gooch-Tiegel ab, wäscht erst vollständig mit Alkohol, bis dieser farblos abläuft, und dann mit Äther aus, saugt noch einige Minuten Luft hindurch, trocknet eine Stunde im Trockenschrank bei 110° C und wägt das K_2PtCl_6. Die von der K-Bestimmung übriggebliebene Flüssigkeit muß noch auf Ba und Mg geprüft werden, nötigenfalls werden diese Metalle bestimmt und in Abzug gebracht. Natrium wird aus der Differenz berechnet.

13. Bestimmung von Eisenoxyd, Tonerde. Die 150 ccm der Lösung, einschl. des Wassers, das zum Abspülen der Pipette gebraucht wurde, werden mit Methylorange versetzt, mit Ammoniak eben alkalisch, dann durch tropfenweises Zugeben von stark verdünnter Salzsäure wieder eben sauer gemacht und mit soviel 50 proz. Ammoniumacetatlösung versetzt, bis die Lösung gelb geworden ist. Gewöhnlich genügt schon ein Tropfen, viel mehr ist schädlich. Die Lösung muß klar sein, sonst muß man nochmals ansäuern und wieder vorsichtig neutralisieren; die Flüssigkeit muß schwach essigsauer sein. Man erhitzt jetzt zum Kochen und läßt ungefähr 10 Minuten sieden; danach muß sich der geringe Niederschlag nach Entfernen der Flamme schnell zusammenballen und absetzen; er wird abfiltriert und mit heißer, stark verdünnter Chlorammoniumlösung dreimal ausgewaschen. Den Trichter mit dem Niederschlag setzt man wieder auf den zum Fällen benutzten Kolben, übergießt mit einem siedendem Gemisch aus 2 ccm verd. HCl und ungefähr 20 ccm Wasser und wäscht dann das Filter noch mit heißem Wasser 10—15 mal aus. Diese Lösung wird dann wieder wie oben mit Ammoniak abgestumpft, mit Salz-



säure angesäuert, mit Ammoniumacetat versetzt und gekocht, filtriert und ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden für die Manganbestimmung aufgehoben. Der Trichter mit dem Niederschlag wird auf ein kleines Kölbchen gesetzt, wie vorhin mit heißer verd. HCl übergossen, mit möglichst wenig heißem Wasser 20 mal nachgewaschen und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Man läßt jetzt sieden, bis der Ammoniakgeruch fast verschwunden ist, filtriert den entstandenen Niederschlag von Eisenphosphat, Aluminiumphosphat und Kieselsäure ab, wäscht mit heißem Wasser vollkommen aus, trocknet, glüht, zuletzt über der Gebläseflamme, und wägt dann als $FePO_4 + AlPO_4 + SiO_2$. Der gewogene Niederschlag wird mit Kaliumbisulfat geschmolzen, bis alles mit Ausnahme von SiO_2 gelöst ist, nach dem Erkalten kocht man die Schmelze mit verdünnter Säure aus, filtriert ab und wäscht sehr sorgfältig aus. Der Filterrückstand wird geglüht und als SiO_2 gewogen. Das Filtrat wird auf 60—70° C erwärmt, mit 10 ccm 10proz. Jodkaliumlösung versetzt und mit $n/_{250}$-Natriumthiosulfatlösung unter Anwendung von Stärkekleister als Indicator titriert. Die Flüssigkeit muß 5 Minuten farblos bleiben, sonst muß die Titration fortgesetzt werden. Aus dem Thiosulfatverbrauch wird der Fe-Gehalt und aus der Differenz die Tonerde berechnet.

14. **Bestimmung von Manganoxyd, Kalk und Magnesia.** Die beiden zur Manganbestimmung aufgehobenen Filtrate werden zur Trockne verdampft, von Ammonsalzen durch Glühen befreit, in verdünnter Salpetersäure gelöst, mit mindestens 8 mal soviel Zinn, als wahrscheinlich Phosphorsäure vorhanden ist, versetzt und, nachdem das Zinn in Metazinnsäure verwandelt ist, verdampft und scharf getrocknet. Der Rückstand wird mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt, einige Male mit Wasser aufgekocht und dekantiert, dann abfiltriert und mit heißem Wasser 30—40 mal nachgewaschen. Das Filtrat wird nun auf 25 ccm eingedampft, in einem 50 g-Kolben zum Sieden erhitzt, mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht und mit stark gelbem Schwefelammon versetzt. Man läßt die Lösung im bedeckten, möglichst gefüllten Kolben über Nacht stehen. Am nächsten Tage filtriert man den Niederschlag ab und wäscht mit einer stark verdünnten Schwefelammonlösung aus (20 mal). Sowohl beim Abfiltrieren wie auch beim Auswaschen müssen Kolben und Trichter bedeckt gehalten werden. Das Filtrat wird zur Ca- und Mg-Bestimmung aufgehoben. Das Filter mit Inhalt wird getrocknet, in einem Rose-Tiegel verascht, mit einer Spur Schwefel versetzt und im Wasserstoffstrome kräftig geglüht. Nachdem die letzten Spuren von Schwefel verbrannt sind, läßt man den Tiegel im Wasserstoffstrom erkalten, läßt ihn noch etwa 10 Minuten im Wagegehäuse stehen und wägt das Mn als MnS. Das Filtrat von dem MnS wird in einer großen Platinschale verdampft, im Trockenschrank nachgetrocknet und dann scharf geglüht. Der Rückstand wird wieder mit Wasser aufgenommen und durch Zusatz von HCl gelöst. Die Lösung wird nun zum Sieden erhitzt, mit etwas Lackmus versetzt, mit Ammoniak alkalisch gemacht und durch vorsichtigen Zusatz von Essigsäure angesäuert. Jetzt fällt man das Ca im Sieden durch tropfenweise Zugabe von Ammoniumoxalatlösung in großem Überschuß, läßt die Flüssigkeit noch einige Zeit kochen, bis der Niederschlag deutlich krystallinisch geworden ist, macht dann wieder mit Ammoniak alkalisch und läßt über Nacht stehen. Am nächsten Tage wird der Calciumoxalatniederschlag durch einen Neubauer-Tiegel abfiltriert, 20 mal mit möglichst wenig heißem Wasser ausgewaschen, über kleiner Flamme getrocknet, dann über voller Flamme und zuletzt über der Gebläseflamme bei unbedecktem Tiegel geglüht (mindestens $^1/_2$ Std.). Der den Kalk enthaltende Tiegel muß jedesmal durch HCl gereinigt werden. Der Kalkniederschlag soll nicht mehr als 0,1 g betragen; ist er schwerer, so muß man ihn wieder in HCl lösen, auf ein bestimmtes Volumen auffüllen und einen so großen aliquoten Teil zum nochmaligen Fällen des Kalks benutzen, daß etwa 0,08—0,1 g CaO zur Bestimmung gelangen. — Das Filtrat vom Ca-Niederschlag wird zur Mg-Bestimmung mit 10 ccm



Phosphorsalzlösung versetzt, tüchtig durchgeschüttelt und, nachdem ein Niederschlag entstanden ist, mit etwa $^1/_5$ Vol. konzentriertem (25 proz.) Ammoniak versetzt; man läßt über Nacht stehen, filtriert am nächsten Tage den Niederschlag durch einen Neubauer-Tiegel ab und wäscht 10 mal mit einer $2^1/_2$ proz. Ammoniaklösung nach. Der Tiegelinhalt wird über ganz kleiner Flamme getrocknet und solange erhitzt, bis der ganze Inhalt zusammengesinntert ist. Dann erhitzt man stärker, bis der ganze Inhalt verglimmt, und gibt endlich den Tiegel mit Deckel auf das Gebläse, erhitzt ihn noch 10 Minuten, läßt im Exsiccator erkalten und wägt das Mg als $Mg_2P_2O_7$.

II. Die Untersuchung des Kotes geschah in derselben Weise wie die der Nahrung. Nur muß man selbstverständlich in Anbetracht der geringen zur Verfügung stehenden Materialmengen die Mengen für die einzelnen Bestimmungen entsprechend vermindern. Außer den bei der Nahrung besprochenen Bestimmungen habe ich im Kote noch die Bestimmung der präformierten Schwefelsäure und der präformierten Phosphorsäure ausführen lassen. Die Absicht hiermit war, eine genauere Äquivalentenbilanz aufzustellen: Schwefelsäure wie Phosphorsäure kommen im Kote nicht nur als solche, sondern auch in organischer Bindung in verschiedenen Gestalten vor. Dieser organisch gebundene Schwefel wie Phosphor bedarf aber für die Ausfuhr keiner anorganischen Basen zur Absättigung und sie müssen deshalb bei der Aufstellung einer genauen Äquivalentenbilanz von den oxydierten Säuren getrennt werden.

1. Bestimmung der präformierten Schwefelsäure. Hierzu verwendet man vorteilhaft dieselbe Lösung, in der man die Stärke bestimmt. Man füllt für die Stärkebestimmung nach der Inversion auf 250 ccm auf, filtriert und bestimmt in 25 ccm der Lösung die Stärke. 50 ccm werden zur Bestimmung der präformierten Phosphorsäure und weitere 50 ccm für die Bestimmung der präformierten Schwefelsäure verwendet.

Die 50 ccm werden mit Ammoniak alkalisch gemacht, zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit heißer 1 proz. Chlorbariumlösung gefällt. Nach halbstündigem Kochen säuert man ganz leicht mit verd. Salzsäure an, filtriert nach Erkalten den Niederschlag im Neubauer-Tiegel ab und wäscht ihn anfangs mit heißer verdünnter Salzsäure, bis diese farblos abläuft, und dann mit heißem Wasser vollends aus. Die weitere Behandlung des Niederschlags ist dann die gewöhnliche.

2. Bestimmung der präformierten Phosphorsäure. Die 50 ccm werden eben zum Sieden erhitzt, mit verd. Salpetersäure stark angesäuert, mit Ammoniak wieder alkalisch und mit Salpetersäure wieder sauer gemacht. Dann fällt man die Phosphorsäure in gewöhnlicher Weise mit Molybdänlösung, wandelt den Niederschlag in Ammoniummagnesiumphosphat um und glüht dieses. Beim Fällen werden jedoch harzige Substanzen mitgefällt, die sowohl mit Ammoniummolybdat wie mit Ammoniummagnesiumchlorid Niederschläge geben, so daß der geglühte Niederschlag aus einem Gemisch aus Magnesiumpyrophosphat und Magnesia besteht. Deshalb löst man den Niederschlag nach dem Glühen wieder in verd. Salpetersäure, kocht die Lösung mindestens eine halbe Stunde, fällt wieder mit Ammoniak und Magnesiamischung und bringt erst den so erhaltenen Niederschlag nach dem Auswaschen und Glühen zu Wägen.

Die mit dieser Bestimmung betraute Laborantin hatte leider die Vorschrift des Wiederauflösens des geglühten ersten Magnesiumniederschlages anfangs übersehen. Die Bestimmungen fielen deshalb viel zu hoch, mehrere 100% über den Gehalt an Gesamtphosphorsäure aus, weshalb ich diese Rubrik in den Tabellen ganz weggelassen habe.

3. Daß bei der Fettbestimmung im Kot die Extraktion mit Äther nur einen Teil des Fettes ergibt, daß man zur Gewinnung des ganzen Fettes vielmehr



nachher auch die Seifen durch Verdunsten des extrahierten Kotes mit Salzsäure zerlegen und die so in Freiheit gesetzten Fettsäuren besonders extrahieren muß, brauche ich wohl nicht besonders zu betonen. Dagegen kann folgende Komplikation erwähnenswert sein: wir waren zur Erzielung von Stuhlgang genötigt dem Patienten Glycerinzäpfchen zu geben. Bei der Ätherextraktion wird auch das Glycerin zum Teil mit extrahiert. Besser verwendet man deshalb statt Äther einen leichtsiedenden Petroläther, worin das Glycerin so gut wie unlöslich ist. Um auch geringe mitgerissene Glycerinspuren aus dem Fett zu entfernen, ist es doch noch notwendig, das Rohfett nach dem Abdestillieren des Petroläthers mit Wasser abzuwaschen und dann erst zu trocknen.

III. Die Untersuchung des Harnes.

1. Die analytische Methodik war dieselbe wie früher. Nur waren wir jetzt im Besitz des Chromophotometers nach Plesch, weshalb wir in der Lage waren Kreatin und Kreatinin nach der Methode von Folin[1]) zu bestimmen, wodurch ein großer Gewinn an Arbeitskraft und Zeit gemacht wurde. Hierbei möchte ich auf einen Irrtum in den neueren Handbüchern aufmerksam machen. In diesen wird zur Umwandlung des Kreatins in Kreatinin nach Folin 10 ccm Harn 4 Stunden auf dem Wasserbade mit 20 ccm n/HCl erhitzt, nach Erkalten 13 ccm statt 5 ccm Natronlauge hinzugefügt und dann wie bei der Kreatininbestimmung weiter gearbeitet. Bei dieser Arbeitsweise wird das Kreatin jedoch, wie ja auch schon Folin selbst angab, nur zu etwa 80—90% in Kreatinin umgewandelt. Man hat eben übersehen, daß Folin diese Arbeitsweise nur zur vorläufigen Orientierung beschrieben hat, für die quantitative Umwandlung jedoch ein anderes Verfahren einschlägt: 10 ccm Harn werden mit 20 ccm $n/_1$-Schwefelsäure auf freiem Feuer bis auf 10 ccm eingedampft und dann noch 48 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. In den weitaus meisten Fällen erhält man so eine quantitative Umwandlung des Kreatins in Kreatinin.

2. Bei dieser Methode zur Bestimmung des Kreatins entstehen jedoch rotgefärbte oder braune humöse Substanzen, die die kolorimetrische Bestimmung oft fast unmöglich machen. Nachdem ich mich durch viele Versuche überzeugt hatte, daß das Kreatinin weder in reiner Lösung noch im Harn durch Bleiessig gefällt wird, habe ich deshalb folgende Arbeitsweise eingeschlagen: 12,5 ccm Harn werden in einem 100 ccm Meßkolben mit 1,5 ccm Bleiessig und nach Umschütteln mit 4 ccm 20proz. Natriumsulfatlösung zur Ausfällung des überschüssigen Bleiacetats versetzt, auf 100 ccm aufgefüllt und durch ein Faltenfilter filtriert. Vom Filtrate werden 40 ccm mit 7,5 ccm Pikrinsäurelösung und 5,0 ccm Natronlauge versetzt und nach halbstündigem Stehen (10 Minuten sind oft zu wenig) auf 250 ccm aufgefüllt und filtriert, und das Filtrat zur kolorimetrischen Bestimmung des Kreatinins benutzt.

Zur Bestimmung des Kreatins werden weitere 12,5 ccm Harn mit 25 ccm n-Schwefelsäure bis auf 12,5 ccm eingekocht, dann noch 48 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler (ein durchbohrter Stopfen mit einem meterlangen Glasrohr von 5 mm lichter Weite genügt) erhitzt, nach Abkühlen mit gesättigter heißer Barytlösung fast neutralisiert (die Lösung muß schwach sauer bleiben), dann mit 1,5 ccm Bleiessig und 4 ccm Natriumsulfatlösung versetzt und wie oben weiter behandelt.

Die Berechnungsweise ist dieselbe wie bei Folin, da durch die angegebenen Mengenverhältnisse in der Konzentration ja nichts geändert worden ist.

3. Da sich bei den früheren Untersuchungen bei dem Verhalten des Purinbasenstickstoffs keinerlei Eigentümlichkeiten gezeigt hatten und die Methode

[1]) Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 223. 1904.



zu dessen Bestimmung sehr viel Arbeit und Zeit erfordert, wurde diese Bestimmung jetzt fortgelassen.

4. Dafür wurde die Bestimmung von Eisen und Aluminium neu aufgenommen, nachdem es mir gelungen war, eine absolut zuverlässige Bestimmungsmethode für diese beiden Metalle bei den in Frage kommenden minimalen Mengen auszuarbeiten[1]); sie ist schon bei der Analyse der Nahrung ausführlich erwähnt worden.

5. Bei meinen Untersuchungen über die Zusammensetzung der Nahrungsmittel und ihren Gehalt an Mineralstoffen hatte ich die Beobachtung gemacht, daß die meisten Nahrungsmittel verhältnismäßig sehr viel Mangan enthalten. Daraufhin angestellte Untersuchungen zeigten dann auch, daß Mangan in den menschlichen Ausscheidungen reichlich vorhanden ist: der Harn enthält gewöhnlich etwa 40 mal mehr, der Kot 5—10 mal mehr Manganoxyd als Eisenoxyd. Dies im Verein mit den früheren von Euler und anderen Forschern nachgewiesenen katalysatorischen Eigenschaften des Mangans läßt diesen Stoff in physiologischer Hinsicht in einem ganz neuen Licht erscheinen. Ich bin damit beschäftigt, die einzelnen Organe des tierischen Organismus auf ihren Mangangehalt hin zu untersuchen und muß mir dieses Arbeitsgebiet vorläufig noch reservieren. Inzwischen sprachen so viele Umstände für die Wichtigkeit des Mangans für den Stoffwechsel, daß ich in den hier vorliegenden Untersuchungen auch das Manganoxyd überall bestimmt habe. Die Bestimmung geschah in derselben Weise wie schon bei der Nahrung beschrieben wurde.

6. Bei den früheren Untersuchungen hatte ich den Kalk anfangs[2]) in der phosphathaltigen und deshalb essigsauer gehaltenen Lösung gefällt, wodurch die Kalkwerte zu niedrig wurden. Später[3]) habe ich die Phosphorsäure als Ferriphosphat entfernt, wodurch die Kalkbestimmung in dieser Hinsicht richtig wurde. Bei allen vorhergehenden Versuchen enthielt jedoch der Kalk etwas Mangan. Das ist von jetzt ab nicht mehr der Fall, da das Mangan vorher entfernt worden ist, so daß sowohl Kalk- wie Magnesiabestimmung sich durch die höchste erreichbare Genauigkeit auszeichnen.

Zur Bestimmung des Kalkes wurde das Filtrat von dem Schwefelmangan, das also frei von Phosphorsäure und von Mangan war, benutzt.

7. In der letzten Hämophiliearbeit[4]) habe ich die Bestimmung des Aminostickstoffs nach Malfatti vorgenommen. Ich erwähnte aber, daß ich durch spätere Versuche gefunden habe, daß diese Methode stets zu niedere Werte ergibt, und habe auch die Gründe hierfür auseinandergesetzt. Bei der jetzt vorliegenden Untersuchung wurde dann die Bestimmung nach Sörensen[5]), die von dessen Schüler Henriques[6]) besonders für die Harnanalyse modifiziert wurde, vorgenommen. Es sei mir gestattet, der Vollständigkeit halber die Arbeitsweise kurz anzugeben:

In einem 100-ccm-Meßkolben werden 50 ccm Urin abgemessen. Hierzu setzt man Phenolphthalein (1 ccm einer $^1/_2$ proz. Lösung) nebst 2 g festes Bariumchlorid. Nach Umrühren wird eine gesättigte Lösung von Bariumhydrat bis zur roten Farbe und darauf noch 5 ccm davon zugesetzt; man füllt darauf bis 100 ccm an, schüttelt gut und läßt den Kolben ca. 15 Minuten stehen, worauf man durch ein trocknes Filter filtriert.

[1]) Berg, Chemiker-Ztg. **50**, 1917.

[2]) Berg, Zeitschr. f. klin. Med. **83**, H. 5. 1914.

[3]) Berg, Zeitschr. f. klin. Med. **84**, H. 3. 1915.

[4]) Berg, Zeitschr. f. klin. Med. **85**, H. 5. 1918.

[5]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **7**, 45. 1907.

[6]) Sörensen und Henriques, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 2. 1909; **63**, 27. 1909.

80 ccm des klaren roten Filtrates (40 ccm Harn entsprechend) werden in einen 100-ccm-Meßkolben gebracht, worauf man die Flüssigkeit durch Zusatz von $^{n}/_{5}$ HCl mit Lackmuspapier als Indicator neutralisiert und auf 100 ccm auffüllt.

50 ccm dieser Lösung (entsprechend 20 ccm Harn) werden mit 10 ccm 30 proz. Formaldehydlösung, die vorher mit Natronlauge gegen Phenolphthalein neutralisiert sein muß, versetzt, wobei die Rotfärbung verschwindet. Nach halbstündigem Stehen wird dann die freigewordene Säure mit $^{n}/_{10}$-Natronlauge zurücktitriert. Hierbei wird der Stickstoff aus Aminoverbindungen und aus Ammoniak gefunden; vom Befund muß also der aus Ammoniak stammende Stickstoff abgezogen werden.

Zum Vergleich habe ich dieses Mal auch die Bestimmung nach Malfatti ausgeführt.

8. Glücklicherweise hatte ich dieses Mal, um den Begriff des Reststickstoffs möglichst einengen zu können, gleich von Anfang an den Eiweißgehalt des Harnes bestimmt. Diese Bestimmung geschah in gewöhnlicher Weise durch Fällen des Eiweisses durch Kochen und Bestimmung des Stickstoffs in dem Niederschlage. Die Eiweißmenge wurde daraus durch Multiplizieren mit 6,25 erhalten.

9. Schon in der letzten Hämophiliearbeit habe ich den Säuregrad des Harnes gegen Phenolphthalein bestimmt, gleichzeitig aber auch betont, daß diese Methode nichts über die vorhandenen sauren Gruppen aussagt, da der Indicator auch eine große Anzahl chemisch gesättigter Verbindungen als Säuren anspricht, und daß Lackmus diesem Zweck weit besser entgegenkommt. Inzwischen hatte ich an einem Material von mehreren hundert Harnuntersuchungen feststellen können[1]) daß weder die Lackmus- noch die Phenolphthaleinreaktion allein genügend über die Zusammensetzung des Harnes aussagen können. Erst das Mitheranziehen der Reaktion gegenüber Kongo und Methylorange gestattet uns, mit einiger Sicherheit zu schließen, inwieweit der Harn auch für Säuren aufnahmefähig ist, und ob der Basenbestand des Körpers genügend ist oder nicht.

Soll der Harn noch mehr Säuren aufnehmen können, also die Möglichkeit einer Entsäuerung des Organismus gegeben sein, so muß der Harn gegen Lackmus alkalisch reagieren. Gleichzeitig gibt die Reaktion gegen Phenolphthalein ein gewisses Maß nicht nur für freie Säuregruppen, sondern auch für die anwesenden Substanzen, die, ohne freie Säuregruppen zu besitzen, doch saurer Natur sind. In der Reaktion gegen Kongo und Methylorange haben wir vor allem ein Maß für die vorhandenen Phosphatmengen, wobei die Kongoreaktion in erster Linie durch Phosphate der organischen Ammoniakabkömmlinge, die Methylorangereaktion mehr die Menge der anorganischen Phosphate angibt.

Durch weitläufige, zum großen Teil noch nicht veröffentlichte, Arbeiten ist es mir gelungen den Beweis zu führen, daß die von mir schon viele Jahre vorher auf Grund der Arbeiten anderer Forscher aufgestellte Behauptung richtig ist: Erst bei genügendem Basenbestand des Organismus ist die optimale Ausnutzung der Stickstoffverbindungen möglich. Daraus können wir dann den Schluß ziehen, daß, wenn die Kongoreaktion stärker als die Methylorangereaktion ist, es dem Körper an Basen mangelt. Auch dieser Schluß ist durch meine Untersuchungen sichergestellt worden.

Wie man sieht, gestattet dann die Bestimmung der Harnreaktion gegen die vier genannten Indicatoren eine ganze Menge wichtige Schlüsse auf den Zustand des betreffenden Organismus zu ziehen; ich habe deshalb auch in der jetzt vorliegenden Arbeit diese Bestimmungen durchgeführt.

Hierzu werden je 10, bei sehr wenig Harn auch 5 ccm Harn abgemessen, mit soviel gut ausgekochtem, destilliertem Wasser (welches die Farbe von vollkommen neutraler Lackmuslösung nicht verändern darf) versetzt, daß die Lösung

[1]) Berg, Münch. med. Wochenschr. 25. 803–805. 1917.



fast ganz farblos ist. Hierzu kommt dann der Indikator: von Phenolphthalein nimmt man etwa 5 Tropfen einer alkoholischen 1 promill. Lösung, von Lackmus 3—4 Tropfen einer ebenso starken, absolut neutralen (also zwiebelbraunen) Wasserlösung, von Kongo etwa 1—2 ccm einer ebenfalls 1 promill. Wasserlösung und von Methylorange nur einen, höchstens 2 Tropfen einer 1 promill. Alkohollösung.

Über die Ausführung der Titration wäre noch folgendes zu bemerken: Zur Titration bedient man sich zehntel normaler Säure- resp. Alkalihydroxydlösung, wobei letztere kohlensäurefrei sein muß. Bei Phenolphthalein titriert man bis zum ersten Auftreten einer schwachen Rosafärbung; diese wird schon durch die Kohlensäure der Luft sehr rasch wieder zum Verschwinden gebracht, weshalb man nicht weiter titrieren darf.

Bei Lackmus titriert man je nach Bedarf mit Säure bis zum entschiedenen Farbenumschlag ins Rötliche, mit Lauge bis zum Umschlag ins Bläuliche, also nicht bis die Flüssigkeit rein rot oder blau wird, denn damit wäre die Lösung übertitriert.

Bei Kongo dient der Indicatorzusatz nur dazu, einen ersten Anhalt zu bekommen. Der Farbenumschlag in dieser Lösung allerlei Buffertgemische ist viel zu allmählich, als daß man dabei sichere Resultate bekommen könnte. Die Endtitration muß vielmehr unter Benutzung von Kongopapier (Postpapier) geschehen, auf welches man einen Tropfen aufbringt und mit Wasser wieder zurückspült. Das erste Auftreten einer Blaufärbung des Papiers gibt das Ende der Reaktion an.

Bei Titrationen mit Methylorange ist zu beachten, daß der Farbenumschlag nur dann scharf erfolgt, wenn man sich sehr geringer Indicatormengen bedient: Die alkalische Flüssigkeit soll nicht gelb, sondern fast farblos sein. Dann verschwindet die Farbe bei der Titration vollkommen, um plötzlich und ganz scharf in eine deutliche Rosafärbung umzuschlagen. Der weniger Geübte wird stets zu wenig titrieren, d. h. er glaubt schon eine Rotfärbung zu sehen, wo noch keine ist. Deshalb stellt man sich anfangs am besten eine Vergleichsflüssigkeit aus 50 ccm destilliertem Wasser und einem Tropfen Methylorangelösung mit einem Tropfen $^{n}/_{10}$-HCl zur Seite; durch Vergleich der Probe mit diesem Standard wird es sehr leicht, das Eintreten der Endreaktion genau zu bestimmen.

Für den Patienten und seinen Arzt sehr unangenehm, aber für unsere Untersuchung ein großes Glück war, daß wenige Tage nach Beginn des vollständigen Stoffwechselversuches eine schwere Nierenblutung auftrat, die längere Zeit anhielt. In Anbetracht der gewaltigen Anstrengungen, die ein solcher Versuch dem Laboratoriumspersonal auferlegt, hatte ich ursprünglich nur an eine 14tägige Versuchsdauer gedacht, aber beim Auftreten der Blutung war es selbstverständlich, daß der Versuch bis zum Aufhören der Blutung fortgeführt wurde. In der jetzt hier vorliegenden Untersuchung haben wir also einen genauen Überblick über den Stoffwechsel vor, während und nach dem Anfalle.

Daß die ganze Arbeit so glatt verlief und ungeachtet der geringen mir zu Gebote stehenden Hilfskräfte so planmäßig durchgeführt werden konnte, verdanke ich in erster Reihe der Hilfe meiner ersten Assistentin, Fräulein Elisabeth Nagel aus Güstrow i. Meckl., die hier ihren ersten Stoffwechselversuch mitmachte und dabei ihre Meisterprüfung glänzend bestand. Sie hat sich hierbei, wie bei den vielen folgenden, viele Jahre

dauernden Stoffwechselversuchen, von einer Begeisterung für die Sache tragen lassen, die sie zu den größten Anstrengungen (oft 13—14 Stunden Arbeitszeit, Sonntag wie Alltag) befähigte, und dabei eine wirklich seltene Genauigkeit und Pflichttreue gezeigt, so daß ich mich stets auf sie verlassen konnte. Ich möchte deshalb nicht verfehlen, ihr auch hier an dieser Stelle öffentlich herzlich meinen Dank für ihre Hilfe auszusprechen.

Über den Verlauf der Krankheit gibt folgender Bericht des behandelnden Arztes, Herrn Dr. Wilhelm Bothe, der nachher im Kriege so unglücklich endete, genauen Aufschluß.

Notizen des behandelnden Arztes.

9. V. Schwellung: rechtes Knie.

13. V. Schwellung und Schmerzen: linke Schulter; Knie nach bereits eingetretener Abschwellung heute wieder mehr geschwollen.

18. V. Gewicht: 47,7. Knie abgeschwollen. Schulter, die auch fast zur Norm zurückgekehrt war, heute etwas stärker. — Schlaf, Verdauung gut.

21. V. Auch Schulter frei; erste Gymnastik.

24. V. Gewicht: 48,5. Rechtes Knie geschwollen; sonst alle Funktionen in Ordnung.

26. V. Von gestern früh bis heute abend zu Hause in Dresden; seit nachmittag auch linke Schulter wieder geschwollen und empfindlich; Knie annähernd normal. — Allgemeinbefinden gut.

28. V. Rechtes Knie wieder mehr geschwollen. Schulter frei.

31. V. Auch linke Seite geschwollen.

3. VI. Knie fast abgeschwollen, aber Schulter wieder dick.

5. VI. Gewicht: 48,1. Eigentlich zuerst mal ohne Schwellung.

7. VI. Linkes Knie und linkes Fußgelenk geschwollen. — Alle Funktionen in Ordnung.

10. VI. Vormittags Nierenblutung eingetreten; mikroskopisch: Blut, keine Zylinder. — Bettruhe, Leibumschlag, Milchdiät.

12. VI. Aqua calc., dreimal täglich 1 Eßlöffel.

14. VI. Druck: 100. — Noch unverändert. Brei, Quark und Fruchtsäfte in den letzten Tagen zugelegt; von heute ab noch Apfelsinensaft zweimal täglich und Gelatinespeise mit Fruchtsaft.

16. VI. Keine Änderung.

18. VI. Urin teils heller; schmerzhafte Schwellung der linken Schulter.

19. VI. Auch linkes Knie: Bluterguß. — Calc. carb. subt. pulv. dreimal 1,0 g. — Appetit, Schlaf gut; Stuhl täglich mit Glycerinzäpfchen.

23. VI. Linke Schulter und Knie sehr viel besser, Ekzem um Augen.

24. VI. Druck: 97. Schwellung rechtes Knie.

25. VI. Gewicht 48,7. — Blutung behoben.

28. VI. Linkes Knie Erguß.

1. VII. In den letzten Tagen schon auf Balkon. — Linkes Knie noch nicht ganz abgeschwollen. Stoffwechselversuch beendet, Patient entlassen.

In Anbetracht der Eigentümlichkeiten der Krankheit sind auch die eigenen Beobachtungen des Patienten von größtem Werte, weshalb ich sie hier ausführlich folgen lasse.



Ebenso halte ich es für sehr wertvoll, auch den genauen Speisezettel während des Versuches mitzuteilen. Leider ist es infolge der Verhältnisse im Buchdruckergewerbe ausgeschlossen, und um Raum zu sparen, können nur einzelne Stichproben hier mitgeteilt werden. Derartige vollständige Angaben über die Zusammensetzung der tatsächlich aufgenommenen gemischten Nahrung sind, abgesehen von den zwei von Birkner und mir mitgeteilten Fällen, bisher gar nicht bekannt geworden, weshalb jede derartige Mitteilung für die Beurteilung der Zusammensetzung der gewöhnlichen Nahrung des Menschen von größter Bedeutung sein wird.

Ursprünglich wurde der Patient auf der im Sanatorium für gewisse Fälle üblichen lactovegetabilen Diät gehalten. Die erste Zeit während

Aufzeichnungen des Patienten vom 14. April bis 30. Juni 1912.

Datum	Harn			Temperatur			Luftdruck			Bemerkungen
	Menge	Spez. Gew.	Reaktion	7 VM.	2 NM.	9 NM.	7 VM.	2 NM.	9 NM.	
14. IV.	700	1028	+ ?	—	—	—	766,2	765,4	767,2	r. Knie b. Gehen störend. Fleischlos.
15. IV.	800	1019	—	36,5	36,1	36,3	769,6	769,8	770,5	r. Hüfte noch etwas störend. Fleischlos.
16. IV.	550	1027	+	36,0	36,3	36,0	771,6	770,1	770,4	r. Hüfte noch ebenso. Etwas Fleisch z. Mittag.
17. IV.	1000	1014	—	—	36,5	36,5	770,4	768,0	767,8	r. Oberschenkel störend. Fleischlos.
18. IV.	600	1023	+	36,1	35,9	36,0	766,5	764,0	763,9	r. Hüfte fast gut. Etwas Fleisch z. Mittag.
19. IV.	800	1016	+ — ?	36,3	36,0	—	764,9	764,2	765,7	Gut! Kein Fleisch.
20. IV.	700	1019	0	36,1	36,1	36,2	768,3	767,8	769,1	l. Arm schwillt an. Etwas Fleisch.
21. IV.	750	1017	0	36,1	35,8	36,0	772,2	771,7	772,0	l. Arm geschwollen. Fleisch. —
22. IV.	500	1026	0	35,9	36,1	36,1	772,9	770,2	770,2	Limonade vergessen 1) l. Arm.
23. IV.	750	1017	—	35,9	—	35,9	771,1	770,5	771,0	Gut! Kein Fleisch.
24. IV.	750	1015	—	36,0	36,3	35,7	770,7	767,5	767,2	Kein Fleisch.
25. IV.	550	1021	—	36,2	36,3	36,1	766,7	763,8	763,2	Mittags Fleisch. Rauher Hals.
26. IV.	1150	1012	—	35,8	36,3	35,9	763,8	761,9	760,9	2 Glas Limonade, fleischlos. Erkältet.
27. IV.	550	1021	—	36,1	36,0	36,3	759,0	755,4	755,4	Erkältet. Fleischlos.
28. IV.	1100	1016	+	36,1	36,4	36,0	756,3	755,1	755,5	Erkältet. Fleisch z. Mittag.
29. IV.	1100	1014	0	35,5	35,9	36,2	756,4	757,0	760,1	Erkältet. Fleisch z. Mittag.
30. IV.	700	1019	—	35,7	35,7	35,8	764,3	764,8	766,8	r. Knie schwillt an. Fleischlos.



Datum	Harn			Temperatur			Luftdruck			Bemerkungen
	Menge	Spez. Gew.	Reaktion	7 VM.	2 NM.	9 NM.	7 VM.	2 NM.	9 NM.	
1. V.	1150	1012	+	—	—	36,1	769,0	767,0	767,0	Fleischlos. l. Schulter besser, l. Knie etwas geschwollen. Salzbrunnen.
2. V.	600	1022	—	35,6	—	35,6	764,4	764,0	763,6	Etwas Fleisch, 1 Gl. Limonade. 4¹/₄ Stunden auf dem Balkon. Beide Kniee geschwollen.
3. V.	600	1024	—	35,7	36,3	36,0	762,1	759,1	759,7	Fleischlos, 1 Gl. Limonade. 6¹/₂ Stunden auf dem Balkon. Linkes Knie stärker geschw.
4. V.	1000	1016	—	35,7	36,3	35,7	760,4	761,5	762,9	Fleisch z. Mittag, 1 Gl. Limonade. Link. Knie dick.
5. V.	450	1026	—	36,0	35,7	35,9	765,6	765,3	766,5	Fleisch z. Mittag, 1 Gl. Limonade. 4¹/₂ Stunden auf dem Balkon. Linkes Knie besser.
6. V.	850	1015	—	35,8	36,4	36,0	768,6	765,0	764,9	Fleischlos, 1 Gl. Limonade. 7 Stunden auf dem Balkon. Linkes Knie besser.
7. V.	1225	1015	—	35,6	36,5	35,8	766,2	766,9	767,9	Mittags Fleisch, 1 Gl. Limonade. 4³/₄ Stunden auf dem Balkon.
8. V.	—	—	?	35,7	—	35,9	766,9	767,0	769,9	Übersiedelung z. Lahmann, vegetar. Kost, zunächst keine Kur.
9. V.	—	—	?	35,8	36,5	36,0	771,5	—	—	r. Knie etwas geschw. El. Glühlichtbad.
10. V.	—	—	?	35,9	—	35,9	—	762,4	762,3	r. Knie geschw., Fango.
11. V.	—	—	?	35,7	—	35,8	764,1	763,8	761,3	r. Knie besser, Glühlicht.
12. V.	—	—	?	36,2	—	36,0	758,8	757,0	754,3	r. Knie noch ein wenig geschwollen.
13. V.	—	—	?	36,1	—	36,0	760,1	762,0	763,9	r. Kniestärk. geschwoll. l. Schulter schmerzhaft. Fango.
14. V.	—	—	?	—	36,2	36,4	765,3	—	—	r. Knie besser, l. Schulter nachts heftig schmerz. Glühlicht, Dampfkompressen früh, wodurch Schulter besser.
15. V.	—	—	?	36,1	36,7	36,5	—	756,2	763,3	Schulter u. Knie besser. Dampfkompressen, Fango.

Datum	Temperatur			Luftdruck			Bemerkungen
	7 VM.	2 NM.	9 NM.	7 VM.	2 NM.	9 NM.	
16. V.	36,3	36,3	36,2	752,2	752,4	754,3	Schulter u. Knie besser. Glühlicht, Dampfkompressen.
17. V.	36,2	36,1	36,1	757,8	759,3	760,6	Weitere Besserung, Fango, Liegekur.
18. V.	35,9	—	35,8	762,0	—	—	Knie besser, Schulter rückfällig. Glühlicht an den Beinen, Liegekur.
19. V.	36,1	—	36,1	—	764,4	764,5	Knie u. Schulter besser.
20. V.	35,7	—	36,1	764,0	760,0	757,3	Knie gut, Schulter noch etwas störend. Sonnenbad.
21. V.	35,7	—	36,0	757,3	756,9	755,7	Gut! Glühlicht, Turnen.
22. V.	35,5	—	35,8	754,6	—	—	Fango.
23. V.	35,7	—	35,8	—	—	—	Glühlicht, Turnen.
24. V.	35,8	—	35,7	—	—	—	Fango. Rechtes Knie etwas geschwollen. Turnen.
25. V.	36,0	—	—	—	—	—	Zu Hause! Festessen!
26. V.	—	—	36,0	—	—	—	Abends Rückkehr ins Sanatorium. Linke Schulter geschwollen.
27. V.	36,1	—	37,1	—	—	—	Linke Schulter schmerzhaft. Dampfkompressen, Glühlicht. Ab heute Innentemperatur gemessen.
28. V.	35,8	—	36,7	—	759,7	759,3	Schulter besser, r. Knie geschwollen. Fango.
29. V.	36,4	—	36,3	757,5	757,2	757,2	Knie unverändert. Glühlicht, Turnen.
30. V.	36,1	—	36,3	757,8	757,7	757,9	Knie besser. Turnen, Fango.
31. V.	36,1	—	36,2	759,5	—	—	Auch linkes Knie geschwollen. Kastensonnenbad.
1. VI.	36,2	—	36,3	—	—	—	Beide Kniee geschwollen. Zweites wirkliches diesjähriges Sonnenbad. Turnen. Arme m. Hanteln strecken.
2. VI.	36,4	36,3	36,3	—	748,8	750,0	Knie besser, l. Schulter drohend. Armhanteln.
3. VI.	36,4	—	36,3	753,9	755,3	757,1	l. Schulter noch geschwollen, aber in Besserung. Glühlicht, Turnen.
4. VI.	36,3	—	36,2	752,5	758,4	758,3	Schulter besser. 3. Sonnenbad, Turnen.
5. VI.	36,0	—	36,0	759,2	—	—	Gut! Sonnenbad fast ohne Sonne, Turnen, Fango.
6. VI.	36,3	—	36,3	—	—	—	Kopfschmerz. Turnen, Lichtbad.
7. VI.	36,4	—	36,7	—	—	—	l. Knie geschwollen, l. Knöchel störend. Sonnenbad, Turnen.
8. VI.	36,2	—	36,3	—	—	—	Knie u. Knöchel geschwollen. Turnen, el. Kniebad.
9. VI.	36,5	—	36,2	—	761,6	761,4	Knöchel gut, Knie besser.
10. VI.	36,2	36,8	—	758,7	—	—	Nierenblutung. Leibumschlag, Bettruhe, Milchkost.
11. VI.	—	—	36,9	—	753,8	754,4	Nierenblutung. Milch, abends Brei.
12. VI.	—	—	36,3	755,1	755,3	755,3	Nierenblutung.
13. VI.	36,3	—	37,0	754,6	753,1	753,4	Nierenblutung.

Datum	Temperatur			Luftdruck			Bemerkungen
	7 VM.	2 NM.	9 NM.	7 VM.	2 NM.	9 NM.	
14. VI.	36,3	—	36,1	753,4	754,8	756,5	Nierenblutung.
15. VI.	36,2	—	36,5	756,8	755,0	758,2	Nierenblutung.
16. VI.	—	—	36,3	758,4	754,5	753,0	Nierenblutung.
17. VI.	—	—	36,2	761,8	762,7	763,0	Blutung etwas besser. (D 100, P 92).
18. VI.	—	—	37,1	763,8	763,1	763,4	Nierenblutung, l. Schulter geschwollen.
19. VI.	36,6	—	37,4	764,4	763,4	762,4	Nierenblutung, l. Schulter, l. Knie geschwollen.
20. VI.	36,9	—	37,0	760,0	759,7	763,1	Nierenblutung. Schulter u. Knie besser. Hautekzem am Rumpf.
21. VI.	36,3	36,9	37,4	764,4	764,0	764,4	Nierenblutung besser, Knie gut, Schulter viel besser.
22. VI.	36,6	—	37,4	765,7	764,9	764,8	Nierenblutung.
23. VI.	36,3	36,9	36,7	764,2	761,8	761,3	Nierenblutung. Ekzem ums Auge. Erdbeeren ausgelassen.
24. VI.	—	—	36,7	760,9	760,6	761,3	Nierenblutung. (D 97, P 88).
25. VI.	—	—	36,7	761,2	762,9	763,2	Urin schwach bräunlich, nachmittags hellgelb: Nierenblutung behoben, Hurra! (P 84).
26. VI.	36,4	—	36,6	761,9	761,6	763,3	Gut!
27. VI.	36,0	—	36,6	766,0	766,7	767,3	—
28. VI.	36,3	—	36,8	767,5	—	—	Zum ersten Male an d. Luft!
29. VI.	—	—	36,7	—	—	—	Zum ersten Male wieder im Rollstuhl, Rütteln peinlich.
30. VI.	—	—	36,4	—	—	—	Gut! Morgen gehts nach Hause!

der Blutung nahm der Patient nur Milch und etwas Brei zu sich. Durch diese vom Patienten selbst gewählte Ernährungsweise trat, da die Milch nur sehr geringen Basenüberschuß besitzt, die Gefahr eines Säureüberschusses in der Nahrung auf, die um so höher bewertet werden mußte, da der Patient schon von Hause aus sehr stark mit Säureschlacken belastet war (siehe weiter unten). Der behandelnde Arzt wollte in Übereinstimmung mit der überlieferten Behandlungsweise ein Kalkpräparat geben und fragte deshalb bei mir an. Das traditionelle Calcium chloratum führt ja aber[1]) eine weitere Übersäuerung des Organismus herbei, weshalb wir uns entschlossen, als Gegenmittel so in einer wie in der anderen Hinsicht Kalkwasser, später das leichter dosierbare Calc. carbonic. zu geben. Weiter ließ ich zu demselben Zwecke möglichst viel Apfelmus, Fruchtspeisen und frisch ausgepreßten Apfelsinensaft verabreichen.

Der Patient war durch die starke Blutung seelisch sehr bedrückt

[1]) Siehe hierüber ausführlich: Berg, Zeitschr. f. klin. Med. 85. H. 5 u. 6. 1918.



und hatte keinen Appetit, weshalb wir erst beim Nachlassen der Blutung allmählich wieder zur früheren Diät übergehen konnten.

Speisezettel.

(I = Frühstück, II = 2. Frühstück, III = Mittagessen, IV = Vesper, V = Abendessen.)

12. V. 1912. I: 125 g Kakao, 29 g Brot, 33 g Semmel, 6 g Butter, 25 g Honig, 96 g Marmelade, 92 g gemischtes Kompott. — II: 50 g Apfelsinen. — III: 65 g Salat, 47 g Eierspeise, 98 g Spargel, 72 g Kartoffeln, 44 g Pilze (Stein-), 139 g gemischtes Kompott, 65 g Kuchen. — IV: 65 g Apfel. — V: 73 g Salat, 43 g Gurkenreis, 27 g Brot, 7 g Butter, 256 g saure Milch, 95 g Apfelsinen. — VI: 107 g Leitungswasser.

8. VI. 1912. I: 102 g Kakao, 29 g Brot, 32 g Semmel, 15 g Butter, 89 g Marmelade, 130 g Aprikosenkompott. — II: 86 g Apfelsinen. — III: 100 g Stachelbeerkaltschale, 76 g Falscher Hase, 70 g Kartoffeln, 19 g Bechamelbeiguß, 116 g Spinat, 60 g Salat, 110 g Heidelbeerkompott, 51 g Neunlotpudding, 17 g Erdbeerbeiguß. — IV: 102 g Apfelsinen. — V: 53 g Eier, 56 g Brot, 11 g Butter, 2 g Salz, 210 g saure Milch, 46 g Salat, 8 g Schweizerkäse, 49 g Erdbeeren, 11 g Zucker, 112 g Zitronenlimonade.

11. VI. 1912. I: 500 g Milch. — II: 242 g Milch. — III: 495 g Milch. — IV: 240 g Milch. — V: 264 g Grießbrei.

29. VI. 1912. I: 480 g Milch, 30 g Zwieback, 20 g Wasser, 1 g Calc. carb. — II: 260 g Milch, 24 g Zwieback. — III: 222 g Grünkernsuppe, 30 g Buchweizenplinsen, 140 g Apfelmus, 140 g Mangoldgemüse, 100 g Kartoffelmus, 65 g Salat m. Sahne, 250 g Milch, 98 g Sahnenkuchen, 85 g Apfelsinensaft, 15 g Wasser, 1 g Calc. carb. — IV: 240 g Milch, 168 g Äpfel, 30 g Brot. — V: 65 g Grießbrei, 80 g Schottenbeiguß, 45 g Brot, 15 g Butter, 235 g Milch, 65 g Quark, 189 g Kirschen, 20 g Wasser, 1 g Calc. carb.

In den analytischen Ergebnissen ist zwischen dem 24. und 28. Mai eine Lücke: Der Patient hat ein paar Tage zur Feier des Pfingstfestes zu Hause zugebracht, und die ersten darauf folgenden Tage habe ich ausgelassen, weil erfahrungsgemäß die Patienten bei solchem Urlaub über die Stränge schlagen, so daß die analytischen Ergebnisse der Übergangsperiode nur verwirrend wirken könnten.

Hinsichtlich der Nahrung erinnere ich daran, daß diese in der ersten Versuchszeit nicht analysiert wurde, sondern daß ihre Zusammensetzung aus den Daten der Literatur berechnet wurde. Um einen Anhalt für die Beurteilung der Zuverlässigkeit dieser Berechnung zu gewinnen, wurde die Berechnung auch auf die Zeit ausgedehnt, wo die Nahrung wirklich untersucht wurde; die Resultate sind hier nicht mit aufgenommen.

Beim Vergleichen der berechneten mit der analytisch festgestellten Zufuhr an den einzelnen Stoffen in der Tabelle II (vgl. die Anmerkung am Ende), ergaben sich gleich bei dem Gesamtstickstoff gewisse charakteristische Unterschiede. Wo der Berechnung nach die Zufuhr abnorm groß oder klein gewesen sein soll, waren die größten Unterschiede: Die Zufuhr ist tatsächlich weit gleichmäßiger als die Berech-

nung glauben lassen könnte. Nirgends finden wir eine nur einigermaßen befriedigende Übereinstimmung, dafür aber am 24. VI. eine Differenz von nicht weniger als 114%! Am besten ist die Übereinstimmung beim mittleren Stickstoffgehalt der Nahrung, wo die Unterschiede durchschnittlich + 10 bis — 15% betragen. Da in der nicht analytisch kontrollierten Zeit die Berechnung einen sehr gleichmäßigen mittleren Stickstoffgehalt zeigt, können wir also doch dieser Berechnung da wenigstens einen orientierenden Wert beilegen, wobei wir die Differenz gegen die Wirklichkeit ebenfalls zu ± 15% annehmen. Wir können dann hoffen, daß Plus und Minus sich einigermaßen heben werden, so daß das Gesamtresultat dieser Zeit ziemlich zuverlässig sein wird, während die Tagesbilanzen höchst unzuverlässig sein müssen.

Wenn beim Fett die größte Differenz auch nur 50% beträgt, so sind doch die Unterschiede der einzelnen Tage stets so groß und von so wechselnden Vorzeichen, daß für diesen Stoff die Berechnung jede Wahrscheinlichkeit verliert; daß einzige, was einigermaßen sicher zu sein scheint, ist, daß die Berechnung durchgängig zu hohe Werte ergeben hat.

Bei den Kohlenhydraten ergibt die Berechnung, von den Milchtagen abgesehen, wo der Unterschied nur 3—8 g beträgt, durchschnittlich einen sehr regelmäßigen Überschuß von 40—45 g gegenüber dem analytischen Befunde, weshalb wir wohl auch annehmen können, daß dies auch für die vorhergehende Zeit zutrifft.

Am besten stimmen die Werte für den Rohfasergehalt überein, wobei bei höherem Gehalte im allgemeinen die analytisch gefundenen Werte um 1—2 g höher sind.

Beim Energiegehalte der Nahrung findet man am deutlichsten ausgesprochen, daß man sich für wissenschaftliche Untersuchungen nur auf den direkten analytischen Befund stützen kann, und daß die leider nicht seltene Gepflogenheit, sich auf die Berechnung der Zusammensetzung der Nahrung auf Grund der Literaturangaben, bei nur einigermaßen ernsten Untersuchungen gänzlich unzulässig ist.

In noch weit höherem Maße findet man diesen Unterschied zwischen Berechnung und Analyse bei den einzelnen Mineralstoffen, besonders beim Vergleichen des Basenüberschusses. Angesichts dessen muß man sich mit Staunen fragen, wie ernsthafte Wissenschaftler, wie die nordamerikanische Experiment Stations Office, es dann wagen können, auf so unsicheren Grundlagen Schlüsse über die Mineralstoffzufuhr der Bevölkerung eines ganzen Weltteiles zu ziehen. Und diese, mit Sicherheit vollkommen falschen Werte werden dann durch alle Handbücher als unser einziges Wissen auf



diesem Gebiete geschleppt! Wahrlich, wenn irgendwo Aufklärung not tut, so ist es hinsichtlich des menschlichen Mineralstoffwechsels!

Durch alle meine Versuche wird es immer deutlicher, daß der Mineralstoffwechsel für die Ernährung und Gesundheit des Menschen genau soviel, bisweilen sogar mehr, als der Eiweiß-Fett-Kohlenhydrat-Stoffwechsel zu bedeuten hat. Es ist eine nicht zu verzeihende Unterlassungssünde der Regierung des deutschen Reiches, daß diese nicht längst, lange vor der Errichtung von physikalischen, biologischen, Kohlen- oder Eisenforschungsinstituten oder landwirtschaftlichen Versuchsstationen, Institute für das Studium der menschlichen Ernährung errichtet hat. Und es ist eine der ersten Pflichten des neuen deutschen Reiches, diese Unterlassung gutzumachen. Aber in einem solchen Institute soll dann die Ernährung nicht, wie in Nordamerika, einseitig von energetischem Standpunkte aus behandelt werden; man muß vielmehr stets bedenken, daß das Resultat der Ernährung: die Entwicklung und Gesundheit des Organismus, das Produkt **aller** dabei auftretenden Faktoren darstellt, daß die Untersuchungen deshalb stets gleichzeitig **alle** diese Faktoren sowie auch den Einfluß auf die Gesundheit berücksichtigen müssen.

Darin liegt gerade der allergrößte Fehler der bisherigen Ernährungsforschung, daß man die Faktoren nacheinander untersuchen wollte. Dabei bedachte man nicht, daß offenbar vieles in der Ernährung noch ganz unbekannt sein wird — nur ein Narr kann glauben, daß unsere bisherigen Kenntnisse auf diesem Gebiete das A und O sein sollten —, und daß man deshalb nie imstande sein wird, einen Versuch ganz genau zu reproduzieren. Das eine Mal diesen, das andere Mal jenen Faktor und seine Einflüsse untersuchen zu wollen, ohne alle anderen bekannten Faktoren gleichzeitig zu berücksichtigen, ist wie das Messen einer Entfernung mit einem viel zu kurzen Maßstab, indem man das Maß bald an dieses, bald an jenes Ende anlegt und die dazwischenliegende, ungemessene Entfernung nicht berücksichtigt.

Um zur Sache zurückzukehren, müssen wir also feststellen, daß die berechnete Zusammensetzung der Nahrung nur insoweit einen bedingten Wert besitzen kann, als wir durch Vergleich mit der analysierten Nahrung die prinzipiellen Fehler feststellen und nach einer entsprechenden Berichtigung die erhaltenen Werte insgesamt, aber nicht tageweise, und nur als einen Anhalt benutzen können. Irgendwelche Bedeutung für unsere Stoffwechseluntersuchung besitzen diese Werte aber nicht.

Unter diesem Vorbehalt zeigt uns dann die Berechnung, daß der



Gehalt der Nahrung an Rohprotein (durchschnittlich 43,88 g) der im Sanatorium gewöhnliche war. Manchem Anhänger von Voits Lehren wird diese Menge viel zu niedrig vorkommen; daß das aber nicht der Fall ist, zeigt die große Anzahl der Sanatoriumsangestellten, die sich bei dieser Kost, zum Teil seit über 25 Jahren, wohl und kräftig fühlen. Gewiß gedeihen dabei keine Schmerbäuche, aber wir haben doch auch andere Schönheitsbegriffe als die Orientalen, und wenn dort die wandelnden Fettklumpen als Ideale betrachtet werden, so ist das doch noch nicht bei uns Sitte. Wenn nur die Energiezufuhr, besonders die Fettzufuhr, genügend ist, wird eine derartig eiweißarme Diät doch immer noch die schön proportionierten, von einem mäßigen Fettpolster gerundeten Formen erzielen können, die uns in den antiken Kunstwerken erfreuen; die Voraussetzung ist nur, daß das Eiweiß, wie hier (viel Milch). physiologisch hochwertig und die Nahrung im übrigen der Gesundheit zuträglich ist.

Wenn die Proteinmenge nach veralteter Anschauung zu knapp gewesen sein mag, so muß man doch zugeben, daß die verabreichte Fettmenge durchaus reichlich gewesen ist. Wir haben ja gar keine Ahnung, wie hoch das physiologische Fettminimum ist, doch haben uns die Verhältnisse während des Krieges gelehrt, daß es jedenfalls um 10 g liegen wird, und das hier verabreichte Fettquantum (durchschnittlich 87 g) ist etwa 7—9 mal höher.

Die Kohlenhydrate sind in den allgemein gebräuchlichen Mengen (durchschnittlich 300 g) in der Nahrung enthalten, vielleicht eher etwas weniger als zuviel. Da ja den Kohlenhydraten als Bausteinen nur wenig Wert zukommt und ihre größte Bedeutung in ihrem Energiegehalt gesucht werden muß, würde aber eine Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr angesichts der reichlichen Fettzufuhr nichts ausmachen. Das Zuwenig an Kohlenhydraten könnte höchstens 50—60 g betragen und würde schon durch ein Mehr von knapp 20—30 g Fett wettgemacht werden, während das tatsächliche Mehr an Fett weit größer ist.

Die Rohfasern sind in der für die lactovegetabile Kost gewöhnlichen Menge (täglich 17,4 g) vorhanden und geben zu irgendwelchen Bemerkungen keine Veranlassung.

Die Energiezufuhr ist aus der Nährstoffzufuhr in üblicher Weise berechnet: 4,83 Rohprotein + 9,3 Fett + 4,0 Zucker + 4,1 Stärke + 4,1 Rohfaser. Sie ist in der Periode vor dem Anfall für den schmächtigen Patienten, der fast stets ans Bett oder Rollstuhl gefesselt war, mit durchschnittlich 2323 Cal. vollkommen ausreichend. Nur am 10.—12. VI., wo der Patient fast nur Milch genossen hat, ist sie sehr niedrig ausgefallen (1431 Cal.).

Man hat mir öfters zum Vorwurf gemacht, daß ich die Zusammensetzung der Nahrung nicht in üblicher Weise in Prozenten der Energiezufuhr ausdrücke. Ich



glaube aber, daß die nähere Überlegung sofort zeigen wird, daß diese Art der Berechnung ohne jegliche feste Grundlage und infolgedessen vollkommen wertlos ist. Bisher hat man das Eiweißminimum viel zu hoch angeschlagen und deshalb auf den relativen Gehalt der Nahrung an Rohprotein viel zu hohe Forderungen gestellt. Würden wir jetzt sagen, daß die Nahrung am 6. VI. die Energie zu 8,5% in Form von Rohprotein, zu 40,7% als Fett und zu 50,8% als Kohlenhydrate enthielt, das Nährstoffverhältnis also 1 : 4,8 : 6,0 oder Nh : Nfr = 1 : 14,8 betragen hat, so ist damit lediglich eine Tatsache ausgedrückt, aber auch nicht das Geringste über den Wert oder die Zuträglichkeit der Nahrung ausgesagt.

Wie unzuverlässig dieses Verhältnis bei der Beurteilung der Nahrung ist, wird am besten durch die Tatsache beleuchtet, daß, während Rubner das Nährstoffverhältnis für Ruhe zu 1 : 5,3 und für mittlere Arbeit zu 1 : 5,4 bemißt, Atwater umgekehrt für Ruhe 1 : 5,9 und für mittlere Arbeit 1 : 5,6 fordert. Also schon bei der alten ernährungshygienischen Schule gehen hier in den grundlegenden Auffassungen die Ansichten diametral auseinander.

Am schlimmsten ist es jedoch, daß dabei die physiologische Ungleichwertigkeit der verschiedenen Eiweißarten gar nicht berücksichtigt wird. Man bedarf so im Minimum zur Erhaltung z. B. 1265 g Kartoffeln mit 4,0660 g N = 25,4 g Rohprotein und 220 g Stärke + 160 g Butter mit 0,0886 g N = 0,6 g Rohprotein, 135 g Fett und 13,2 g Zucker, oder aber 6250 g Kohlrüben mit 11,8750 g N = 74,2 g Rohprotein und 444 g Kohlenhydrate + 20 g Butter mit 0,06 g Rohprotein, 3,6 g Fett und 0,16 g Kohlenhydrate. In ersteren Falle beträgt das Nährstoffverhältnis 1 : 10 : 7,6 oder Nh : Nfr = 1 : 17,6, im zweiten dagegen 1 : 0,09 : 6,07 oder Nh : Nfr = 1 : 6,16. Offenbar nähert sich doch das Nährstoffverhältnis im letzteren Falle am meisten dem „normalen", während das erste ganz abweichend ist. Und doch haben meine Versuchspersonen viele Monate lang auf der erstgenannten Kost leben können, haben sich dabei wohl gefühlt und sind dabei gesund und kräftig geworden, während es ihnen unmöglich war, auch nur einen einzigen Tag die zur Deckung des Stickstoffbedarfs nötige Kohlrübenmenge zu bewältigen (das Resultat ist durch Extrapolieren gewonnen).

Das sogenannte „normale" Nährstoffverhältnis ist offenbar nur durch die übermäßige Bevorzugung der eiweißreichen tierischen Nahrungsmittel erreichbar und nur für diese Kost „normal", während für lactovegetabile oder rein vegetabile Nahrung andere Nährstoffverhältnisse als „normal" zu betrachten wären. Aber auch für den mäßigen Fleischgenuß müßte man wiederum andere Werte annehmen: bei 50 g Fleisch, 60 g Butter, 500 g Kartoffeln und 500 g Brot sowie 400 g Gemüse erhalten wir das Nährstoffverhältnis 1 : 2,2 : 6,1 oder Nh : Nfr = 1 : 8,3.

Das Nährstoffverhältnis besagt also nur, daß innerhalb der verschiedenen Ernährungsweisen eben das Verhältnis der Stickstoffsubstanz zu den anderen Nährstoffen ein gewisses Verhältnis besitzt, was der Geübte auch ohnedem sofort durch den ersten Blick auf die Zusammensetzung der Nahrung sieht. Es ist nur ein vereinfachter Ausdruck für die Analysenresultate, und es ist eigentlich ein trauriges Zeichen von Unfähigkeit, wenn jemand mit einer Nahrungsanalyse nichts anzufangen weiß, bevor er diese vereinfachten Werte vor den Augen hat. Irgendetwas über den Wert der Nahrung oder ihre gesundheitliche Bedeutung wird aber durch das Nährstoffverhältnis nur insofern gewonnen, als bei sehr hohem Verhältnis (1 : 6 oder darüber) die Vermutung einer Eiweißüberfütterung gerechtfertigt erscheint. Der gesundheitliche Wert der Nahrung wird durch ganz andere Faktoren bedingt, und es wäre also meines Erachtens nur Zeitverschwendung, wenn ich diese vereinfachten Werte ausrechnen und hier mit aufführen wollte.

Zu den wichtigsten dieser gesundheitlichen Faktoren gehört das Verhältnis zwischen den unorganischen Basen und den



unorganischen Säuren. Wie aus den vorhergehenden Veröffentlichungen ja hinlänglich bekannt ist, muß eine gesunderhaltende Nahrung einen Überschuß an Basen, mindestens etwa + 25 Milligrammäquivalente täglich, enthalten. Sowohl für die berechnete als auch für die analytisch gefundene Zusammensetzung der Nahrung habe ich nun die Werte der Mineralstoffe in tausendstel Verbindungsgewichte (mg-Äquivalente) umgerechnet, die Verbindungsgewichte der Basen einerseits, der Säuren andererseits addiert und schließlich die Summe der Säuren von der der Basen abgezogen. Für unsere Zwecke würden ja diese letzteren Werte, das Äquivalentenverhältnis allein, vollkommen genügen, denn wenn dieser Rest positiv und höher als 25 ist, die Nahrung also mehr als 25 mg-Äquivalenten Basenüberschuß enthält, ist damit die einzige Forderung erfüllt, die wir heutzutage auf die Zusammensetzung der Nahrung hinsichtlich der Mineralstoffe zu stellen berechtigt sind. Höchstens kann man noch mit C. Röse[1]) verlangen, daß die Nahrung allermindestens $2^1/_2$, am besten 5—7 mal mehr Äquivalente Kalk als Magnesia enthält. Über die absoluten Mengen der einzelnen Mineralstoffe, die zur Erhaltung der Lebensfunktionen und der Gesundheit notwendig sind, wissen wir dagegen absolut nichts. Zwar nimmt man z. B. für Kalk diese Menge zu etwa 1—1,5 g CaO täglich an, vergißt aber dabei, daß die erforderliche Kalkmenge außer vom absoluten, durch den Verschleiß bedingten Bedarf des Organismus auch von der vorhandenen Menge der anderen Basen einerseits, von den vorhandenen Säuren, besonders der Phosphorsäure, andererseits mit bestimmt wird. Und genau so verhält es sich mit allen anderen Mineralstoffen.

Wir könnten uns also darauf beschränken, nur die Werte des Basenüberschusses anzugeben, wenn nicht gewisse Rücksichten auf kommende Zeiten wären. Die Analysen sind auf der Grundlage der von der internationalen Atomgewichtskommission für das Jahr 1911 festgelegten Atomgewichte ausgeführt worden. Will man also die Äquivalentengewichte richtig berechnen, muß man auch dazu diese Atomgewichte verwenden, welcher Umstand den meisten Medizinern und Physiologen unbekannt sein dürfte. Wenn wir nun auch augenblicklich über den Mineralstoffwechsel so gut wie nichts wissen, können wir doch hoffen, daß spätere Zeiten in dieser Hinsicht besser daran sein werden, und dann werden solche vollständigen Stoffwechselversuche von einer noch ungeahnten Bedeutung sein. Zum Vergleich der einzelnen Mineralstoffe wird man dann aber eben die Verbindungsgewichte nötig haben, und für diesen späteren Bedarf lasse ich hier die ausführlichen Werte in mg-Äquivalenten folgen. (Tab. II, III). Zur Anleitung der Nichtchemiker sei gesagt, daß man die mg-Äquivalente oder Verbindungsgewichte erhält, wenn man die gefundenen Gewichte in Milligrammen mit der Wertigkeit vervielfacht und das Produkt durch das in Milligrammen ausgedrückte Atomgewicht teilt.

Die Tabellen zeigen uns, daß die Hauptforderung, die wir an eine gesunderhaltende Nahrung hinsichtlich der Mineralstoffe stellen müssen,

[1]) C. Röse: Erdsalzarmut und Entartung. Springer, Berlin 1908, S. 53. Berg, Biochem. Zeitschr. **24**, 285. 1910; Dtsch. zahnärztl. Wochenschr. **12**, 337. 1909.



die Mindestzufuhr von 25 mg-Äquivalenten Basenüberschuß täglich, fast stets erfüllt ist. Nach der Berechnung wäre die Nahrung nur ganz im Anfang der Blutung (am 11., 12. und 14. VI.) meiner Befürchtung gemäß unzulänglich gewesen; nach dem analytischen Befunde trat diese Unzulänglichkeit am 11., 12. und 13. VI. ein, wobei wirkliches Defizit nur am 11. und 13. vorhanden war. Nach der berechneten Zusammensetzung der Nahrung betrug der Basenüberschuß in der Zeit 11. V. bis 29. VI. 4052,10, in der zweiten Periode 6. VI.—29. VI. 2291,25 mg-Äquivalente, die tägliche Zufuhr während der ganzen Zeit durchschnittlich 76,56 und in der Zeit 6. VI.—29. VI., trotz der 3 abnormen Tage, nicht weniger als 95,47 mg-Äquivalente. Analytisch wurde der gesamte Basenüberschuß für die Zeit 6. VI.—29. VI. zu 1832,14, der tägliche Basenüberschuß durchschnittlich zu 76,34 mg-Äquivalente gefunden. Auch in dieser Hinsicht war also die Nahrungszufuhr an dem Auftreten der Blutung schuldlos.

Wollen wir Röses Sonderforderung als berechtigt anerkennen — und sein riesenhaftes Material zwingt uns unbedingt dazu —, und die Nahrung uns daraufhin näher ansehen, so finden wir, daß das Durchschnittsverhältnis der Verbindungsgewichte MgO zu CaO in der berechneten Nahrung während der ersten Versuchszeit bis 5. VI. nicht ganz Röses Minimalforderung erfüllt: es beträgt nur 2,1 statt 2,5, und dasselbe Verhältnis herrscht auch im zweiten Teil des Versuches bis zum Eintritt der Blutung. Dies kann jedoch auch noch keine Einwirkung auf das Zustandekommen der Blutung gehabt haben, denn nach den Schilderungen des Patienten muß die Nahrung, die er sonst zu Hause genossen hat, eher noch ein geringeres als ein größeres Verhältnis gehabt haben. Auch die gewöhnliche gemischte Nahrung des Großstädters hat ein viel geringeres Verhältnis, oft hinunter bis zu 0,3! Wenn dieses Verhältnis nach Röses Untersuchungen auch von größter Bedeutung für die körperliche Entwicklung im allgemeinen und im besonderen für die der festen Gewebe ist, so kann sie also nicht als auslösendes Moment für die Anfälle der Bluter weiter in Betracht kommen, als daß dadurch noch eine allgemeinschädigendes Moment mehr hinzutritt, das die Wirkung anderer Noxen verstärken könnte.

Während des zweiten Teils, vom 10. VI. ab, vergrößert sich das Verhältnis, zunächst durch den vermehrten Genuß von stark kalkhaltiger Milch, dann auch durch die Gaben von Kalkwasser bzw. Calcium carbonicum, so daß der Durchschnitt für die berechnete Nahrung in dieser Zeit auf 5,5 steigt. Der analytische Befund ergibt ein noch höheres Verhältnis: MgO : CaO = 1 : 7,2 mg-Äquivalente.

Sehen wir uns einmal die gewöhnlichen Nahrungsmittel daraufhin an[1]), so finden wir, daß es überhaupt sehr schwer hält, eine Röses Forderung erfüllende

[1]) Siehe Berg, Die Nahrungs- und Genußmittel. Holze & Pahl, Dresden 1913.



Nahrung zusammenzustellen. Bei den Gemüsearten beträgt das Verhältnis im allgemeinen wenig über 2. Bei den Wurzel- oder Knollengemüsen wird es schon schlechter und auch bei den Früchten steigt es selten wesentlich höher als 1—1,5. Noch schlimmer wird das Verhältnis bei den „konzentrierten" Nahrungsmitteln: bei den reifen Leguminosen beträgt es durchschnittlich nur 0,5 und geht bei den tierischen Nahrungsmitteln sogar auf 0,3 und tiefer herunter. Ausnahme bilden nur die Hühnereier (3,1) und die Milchprodukte; bei den letzteren finden wir als Durchschnitt 5—7. Man versteht dann, weshalb Röse die beste körperliche Entwicklung bei den Bewohnern solcher Gegenden fand, wo entweder viel Milchprodukte genossen werden oder wenigstens das Trinkwasser bei großer Härte (über 30—40°) das oben angegebene Verhältnis MgO : CaO = 1 : 2,5—7,5 mg-Äquivalente aufwies. Bei unserer städtischen Ernährung und dem miserablen Trinkwasser der Städte erscheint deshalb die besondere Zufuhr von Kalkpräparaten im Interesse der Volksgesundheit dringend geboten.

Das schlechteste Kalkpräparat, das man dann wählen kann, dürfte wohl das Chlorcalcium sein. Nicht so, als ob nicht auch diesem Präparat eine Kalkwirkung zukäme, sondern weil, wie ich schon oft dargelegt habe, durch dieses Präparat eine Übersäuerung des Organismus herbeigeführt wird. Was man also auf der einen Seite durch die Kalkzufuhr gut macht, wird man mit der Darreichung von $CaCl_2$ auf anderen Seiten wieder schädigen. Ich pflege bei Kranken, wo es auf eine moralische Einwirkung ankommt, Calcium lacticum (bis zu höchst 6 g täglich), sonst ganz einfach Calcium carbonicum praecipit. 2 g täglich (man kann davon auch viel mehr geben) zu verabreichen. Es wäre für die Volksgesundheit unendlich viel gewonnen, wenn man statt am Tische die Speisen zu salzen sie mit Calcium carbonicum vermischte.

Man könnte ja einwenden, daß dieses Präparat unlöslich sei, und nur durch die Salzsäure des Magens gelöst wird, wobei wiederum Chlorcalcium entsteht. Der große Unterschied ist jedoch, daß man dabei nicht wie mit Chlorcalcium auch noch Salzsäure in den Organismus einführt, weshalb bei Calciumcarbonat der volle Basenwert des Salzes zur Geltung kommt. Selbstverständlich wird man das Carbonat dort vermeiden, wo an sich schon die Salzsäureentbindung im Magen mangelhaft ist; bei solchen Personen wird man besser zum Lactat greifen.

Wie schon oben erwähnt wurde, haben wir bei Eintritt der Blutung zunächst Kalkwasser verabreicht. Ich habe jedoch die ätzende Wirkung des Präparates bei der hier besonders vorliegenden krankhaften Konstitution des Patienten gefürchtet, weshalb wir auch in diesem Falle bald zum Carbonat übergingen.

Ich glaube, damit wäre alles gesagt, was bei unseren jetzigen Kenntnissen über die Nahrung an sich zu sagen wäre, weshalb wir jetzt zu den Ausscheidungen übergehen wollen. Wenden wir uns dann zunächst den Darmentleerungen zu, so muß vorausgeschickt werden, daß der Stuhlgang des Patienten gemäß seiner bewegungslosen Lebensweise sehr träge war. Dem Äußeren nach gab sich dies in dem harten, knolligen Zustand des Kotes kund, in der Analyse zeigt es sich in den ganz besonders für lactovegetabile Diät ungewöhnlich hohem Gehalt an Trockensubstanz. Immerhin hatte der Patient doch regelmäßigen Stuhlgang, bis die Nahrung nach dem Auftreten der Blutung zu arm an Kotbildern wurde. Am 12. VI. war der Patient ohne Stuhl, weshalb er



am 13. VI. ein Glycerinzäpfchen bekam. Dies wiederholte sich noch vier Male, bis mit dem Übergang zur früheren Diät auch der Stuhlgang wieder regelmäßig wurde. Aber auch dann blieb der Kot durch die stillsitzende Lebensweise des Patienten hart und knollig.

Der Fettgehalt des Kotes war ziemlich schwankend, aber durchaus mäßig. Besonders auffallend ist der ziemlich niedere Gehalt an Seifen, der sich auch durch die Kalkdarreichung nicht vergrößerte, ein weiterer Beweis für die Unrichtigkeit der Anschauung, daß Kalkreichtum der Nahrung die Resorption der Fettsäuren und umgekehrt verhindere. Besonders auffallend ist der Reichtum des Kotes an sowohl Fett wie Seife am 26. VI., wofür keine Erklärung gefunden werden konnte.

Der Kot war wie immer bei Obstipationskot vollkommen frei von Zucker, und auch der Stärkegehalt war ganz minimal.

Der Kot enthielt trotz seines obstipationsartigen Charakters nur ziemlich wenig Stickstoff, dessen Resorption also ebenfalls gut gewesen sein muß. In einer besonderen Tabelle habe ich die Ausnutzung der organischen Nährstoffe aufgeführt, wo die Ausnutzung des Stickstoffs als für lactovegetabile Kost durchaus angemessen betrachtet werden muß. Selbstverständlich ist die Ausnutzung während des Anfalles, wo nur Milch und sehr wenig Rohfaser enthaltende Mehlspeisen verzehrt werden, eine weitaus bessere, und die Zulage von zellstoffreichem Gemüse am letzten Tage führt sofort eine Verschlechterung herbei. Die Ursache hierzu ist eine zweifache: zunächst reizen die Kotbildner die Darmwände zur vermehrten Absonderung von Schleim usw., wodurch der Gehalt des Darminhaltes an Stickstoff angereichert wird, dann aber enthalten die Zellwände der Vegetabilien unverdauliche und unlösliche Eiweißstoffe, die eine wirkliche Verminderung der Ausnutzung bedingen.

Die Ausnutzung des Zuckers war, wie schon erwähnt wurde, eine vollständige, so daß die Rubrik Kohlenhydrate eigentlich nur die Stärke betrifft, die ebenfalls ausgezeichnet verwertet worden ist. Da ja auch das Fett gut ausgenutzt worden ist, ist die Ausnutzung der Energie der zugeführten Nahrung auch sehr gut zu nennen.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß der Patient die Nahrung sehr gut gekaut hat, was natürlich auch zu der guten Ausnutzung beigetragen hat. Besonders wenn Gemüse nicht gut zerkleinert wird, muß man sich sonst auf ziemlich hohe Verluste durch den Kot gefaßt machen, die dann vorzugsweise die Kohlenhydrate treffen, während Stickstoff und Fett weniger in Mitleidenschaft gezogen werden.

Wenden wir uns jetzt dem Harn zu (Tabelle VII gibt die Eigenschaften desselben). Die Tagesmengen sind durchaus die bei fettreicher lactovegetabiler Diät gewohnten und auch die spezifischen



Gewichte sind normal. Allerdings macht sich schon eine Woche vor Eintritt der Nierenblutung eine Tendenz zur Wasserzurückhaltung und daraus folgender Erhöhung der Konzentration bemerkbar, doch kann man wohl annehmen, daß diese mit der Blutung in direktem kausalem Zusammenhange stehen, da gerade am Tage vor Eintritt der Blutung die Harnmenge steigt, also die Konzentration wieder sinkt.

Das *optische Drehungsvermögen* ist ebenfalls normal, nur einmal, am 16. VI., wurde eine positive Drehung beobachtet, die auf geringe Zuckerspuren zurückgeführt werden konnte.

Zucker konnte noch zweimal in noch geringeren Spuren nachgewiesen werden. Die Mengen waren indes so gering, daß man aus der Polarisation des ursprünglichen Harnes allein nicht darauf gekommen wäre, denn ähnlich schwaches Drehungsvermögen findet sich auch sonst häufig, ohne daß Zucker vorhanden ist.

Daß *Farbe, Geruch* und *Beschaffenheit* des Harnes sich mit dem Auftreten der Blutung veränderte, ist ja natürlich, und auch sonst bieten die äußeren Eigenschaften, abgesehen von der Reaktion gegen Lackmus, nichts besonderes; die Reaktion wird später ausführlich besprochen werden.

In der Tabelle IX fällt sofort das starke Auftreten von *Kreatin* auf. Kreatin ist eine Substanz, die normalerweise im Blut, aber nicht im Harn aufzufinden ist, wie umgekehrt das Anhydrid Kreatinin normalerweise nur in Spuren im Blute vorkommt und sofort von den Nieren ausgeschieden wird. *Es ist ja viel Wunderbares in der Tätigkeit der Nieren, aber fast das Allerwunderbarste ist die Fähigkeit der Nieren, so total verschieden auf derart winzige Unterschiede zu reagieren:* gegen $HN:C\begin{cases} NH_2 & CO \cdot OH \\ & \vert \\ N(CH_3) \cdot & CH_2 \end{cases}$ sind die Nieren normalerweise gänzlich undurchlässig, während $HN:C\begin{cases} NH & \text{———} CO \\ & \vert \\ H(CH_3) \cdot & CN_2 \end{cases}$ schon in geringsten Spuren von den Nieren sozusagen erfaßt und hinausbefördert wird, obgleich die biegsamere Fügung des ersteren eher das Umgekehrte vermuten lassen könnte. Wie außerordentlich empfindlich muß da die Empfindlichkeit der selektiven Nierenzellen sein!

Dann ist es aber auch erklärlich, daß diese Empfindlichkeit schon durch anscheinend geringfügige Ursachen geschädigt, gestört werden kann. *Ich habe so schon 1911 nachweisen können, daß bei Personen, die an salzarme Kost gewöhnt sind, schon die Erhöhung der Kochsalzgabe von 5 auf 8 g täglich oft genügt, damit die Nieren auch Kreatin durchlassen. So ist das Kreatin auch bis zur beginnenden Heilung ein normaler Bestandteil im*



Harn der Diabetiker, bei welchen wir ja auch eine gewisse Nierenschädigung als vorhanden annehmen müssen.

Beim Bluter müssen wir ja[1]) eine ganz besondere „Brüchigkeit“ der Gewebe annehmen, um damit das leichte Auftreten der Extravasate erklären zu können, wobei ganz dahin gestellt sein mag, ob tatsächlich eine mechanische Brüchigkeit oder nur eine abnorme, zeitweise auftretende Durchlässigkeit die wirkliche Ursache sein wird. Dann können wir natürlich ebenso bei den Nieren des Bluters dasselbe erwarten, was auch durch das Auftreten der Nierenblutungen bestätigt wird. Und dann endlich ist das häufige Vorkommen von Kreatin im Harn dieser Kranken ohne weiteres erklärlich, ja es wäre eher verwunderlich, wenn wir in diesen Harnen kein Kreatin fänden. Besonders interessant dürfte die Frage jetzt sein, ob das Auftreten des Kreatins im Harn eine Parallelerscheinung zum Auftreten sonstiger Extravasate oder eine selbständige Erscheinung sein wird. Die Antwort darauf werden wir etwas später finden, wenn wir zur Untersuchung der Retentionsverhältnisse schreiten.

Wenn so zwischen Hämophilie bzw. hämorrhagischer Diathese und Diabetes eine Ähnlichkeit hinsichtlich der Kreatinausscheidung besteht, so kann ich nicht unterlassen, auf einen prinzipiellen Unterschied dieser Krankheiten bezüglich der Kreatininausscheidung hinzuweisen: während diese beim Hämophilen oder dem Hämorrhagiker, abgesehen von einigen Abweichungen, während des Anfalles durchaus normal ist, ist sie beim Zuckerkranken auf den zehnten Teil des Normalen vermindert.

Der Vergleich der Werte der Bestimmung des Aminostickstoffs nach Malfatti und nach Sörensen zeigt, wie richtig meine früheren Bemerkungen über die erstere Methode gewesen sind: die Werte sind durchgängig viel niedriger als die nach Sörensen erhaltenen. Außerdem ist keine Regelmäßigkeit in den Unterschieden vorhanden, so daß die Werte nach Malfatti tatsächlich nicht einmal eine Ahnung von den wirklich im Harn vorhandenen Mengen Aminostickstoff geben können.

Der Eiweißgehalt des Harnes ist im allgemeinen als normal zu betrachten. Insbesondere zeigen die erhöhten Werte kein Zusammengehen mit den Erhöhungen des Kreatins, wie man vielleicht anzunehmen geneigt sein könnte. Mit der einsetzenden Nierenblutung tritt selbstverständlich auch eine gewaltige Steigerung des Harneiweißes bis auf fast 5% auf, aber beim Nachlassen der Blutung werden auch in dieser Hinsicht die Verhältnisse wieder normal.

Trotzdem jetzt der Begriff durch die Aufnahme der Bestimmungen von Kreatin und von Eiweiß möglichst eingeengt worden ist, ist der Reststickstoff immer noch außerordentlich hoch, zeigt aber gegen

[1]) Berg, Zeitschr. f. klin. Med. **83**, H. 5.

Ende der Untersuchung eine deutliche Abnahme, so daß der letzte Wert (wohl nur durch Zufall) normal ausfällt.

Auch die anfangs sehr hohen Harnsäurewerte gehen im Laufe der Untersuchung stark zurück, ohne jedoch so weit zu sinken, daß man sie als der Diät entsprechend normal betrachten könnte.

Genau so verhält es sich bei den Ammoniakausscheidungen, die durchgängig sehr hoch sind, jedoch im Laufe der Untersuchung absinken, ohne jedoch normale Werte zu erreichen.

Weiter fällt noch der hohe Chlorgehalt auf. Gewiß war der Patient schon vor der Kur verhältnismäßig vorsichtig in dem Genuß von Kochsalz, aber m. E. sind die Mengen doch zu groß gewesen. Es geht dies deutlich aus der Abnahme der Chlorausscheidung während des Versuches hervor.

Deshalb ist wohl auch die Ausscheidung des Natrons anfangs zu hoch, obgleich die Natronzufuhr gerade gegen Ende des Versuches etwas größer als zu Anfang gewesen sein wird.

Obgleich das Mangan wie das Eisen zum weitaus größten Teil durch den Darm ausgeführt wird, enthält der Harn doch, wie ich schon öfters erwähnt habe, immer noch nicht zu vernachlässigende Mengen, die stets die Eisenmengen, oft um das 10—40fache oder noch mehr, übertreffen. Leider ist ja dieses Metall bei allen Stoffwechseluntersuchungen bisher vollkommen vernachlässigt worden, so daß wir über dessen Rolle im Organismus so gut wie gänzlich auf Vermutungen angewiesen sind. Ich bin jetzt damit beschäftigt, den Gehalt der einzelnen Organe an Mangan zu bestimmen; vielleicht daß dann aus dem Resultate dieser Untersuchungen ein Licht über die Bedeutung des Mangans aufgehen könnte. Ich möchte den Fachgenossen hiermit bitten, mir dieses Arbeitsgebiet noch zu überlassen, bis ich die betreffende Arbeit veröffentlichen kann.

Der Eisengehalt des Harnes ist wie gewöhnlich sehr gering, wenn nicht ganz fehlend. Während der Blutung erscheint die Eisenmenge vergrößert, doch geht diese Vergrößerung nicht parallel der Eiweißausscheidung, auf welche Tatsache wir später zurückzukommen haben.

Wie schon erwähnt wurde, ist die Reaktion des Harns gegen Lackmus sauer und wird erst in der letzten Versuchswoche alkalisch. Es deutet dies auf eine Übersäuerung oder einen Basenmangel hin, und erst der letzte Teil der Untersuchung bringt darin Besserung. Was wir nun anzunehmen haben, Basenmangel oder Säureüberschuß, können wir aus der Lackmusreaktion allein nicht entscheiden.

Ungewöhnlicherweise ist dabei die Reaktion gegen Methylorange stärker als gegen Kongo, während wir bei Übersäuerungen sonst gerade das Gegenteil zu finden gewohnt sind. Im allgemeinen wird die



Übersäuerung durch allzu reichlichen Genuß von tierischem Eiweiß verursacht, das reich an Säuren, aber arm an unorganischen Basen ist. Infolgedessen wird die Phosphorsäure durch die Nieren zum größeren Teile in Form von Phosphaten von Ammoniakderivaten ausgeschieden, die gegen Kongo stärker alkalisch als gegen Methylorange reagieren. Dasselbe ist auch der Fall bei vorwiegendem Cerealiengenuß, nur liegen da die absoluten Werte viel niedriger als bei Fleischgenuß. Bei vorwiegender Cerealienernährung und gleichzeitigem reichlichem Milchgenuß finden wir die absoluten Werte der Kongo- und Methylorangereaktion zwischen den beiden Extremen, aber infolge des Basenüberschusses der Milch kann, wenn wenigstens etwas Gemüse und Obst daneben genossen werden, die Methylorange- stärker als die Kongoreaktion werden, obgleich immer noch Basenmangel oder richtiger Säureüberschuß vorliegt. Diesen Fall sehen wir nun hier vor uns verwirklicht. Damit ist auch entschieden, daß die Lackmusreaktion den Säureüberschuß als Basenmangel angibt. Am Ende der Versuchszeit ist dann die Reaktion des Harnes der zugeführten Nahrung entsprechend, nur die immer noch etwas hohe Phenolphthaleinreaktion zeigt an, daß die Entsäuerung des Organismus noch keine vollkommene geworden ist.

Die tägliche Ausscheidung der einzelnen Stoffe durch die Nieren (Tab. X) kann uns direkt wenig mehr sagen, als wir schon aus der Konzentration der Stoffe im Harne haben schließen können und kann nur die dabei gezogenen Schlüsse verstärken. Insbesondere kann sie, wie ich schon in meinen vorhergehenden Arbeiten ausgeführt habe, über die Retentionsverhältnisse der einzelnen Stoffe nichts aussagen, das vermag erst die mathematische Analyse der beiden Tabellen IX und X, der Konzentration und der absoluten Ausscheidung der Stoffe. Doch vorher wollen wir uns der gewöhnlichen Bilanzrechnung zuwenden.

Der Vergleich zwischen der errechneten (Tab. XI) und der tatsächlich gefundenen Bilanz (Tab. XII) zeigt wiederum, daß die errechneten Werte häufig derart in die Irre gehen, daß nicht einmal das Vorzeichen der Endsummen mit den Tatsachen übereinstimmt. Der Zweck des ersten Teiles unserer Untersuchung ist also in dieser Hinsicht gründlich verfehlt worden, und zur sicheren Beurteilung der Verhältnisse sind wir ausschließlich auf die letztere Hälfte angewiesen. Wir sehen hieraus nochmals aufs deutlichste, daß es bei Stoffwechselversuchen gänzlich verfehlt ist, sich auf die in der Literatur enthaltenen Werte zu verlassen. Man muß unbedingt alle in Betracht kommenden Stoffe in derselben Nahrung, die auch zur Ernährung des Versuchsobjektes dienen wird, analytisch bestimmen.

Die Tabelle XII bietet in zweifacher Weise Überraschungen dar.



Daß die **Eiweißbilanz** negativ ausfiel, ist ja nur selbstverständlich, wenn wir bedenken, daß während des größten Teiles dieses Zeitabschnittes die Nierenblutung bestand, die dem Organismus sehr große Stickstoffmengen entführt hat. Selbstverständlich hätte man trotzdem eine positive Bilanz erzwingen können, die jedoch dann nur eine scheinbare geworden wäre. Jedem Arzte ist es doch bekannt, daß man Blutverlust nicht sofort durch übermäßige Eiweißzufuhr ersetzen kann, daß man dem Körper vielmehr zur neuen Blutbildung Zeit lassen muß. Diese Zeit ist hier eben zu kurz gewesen, denn erst am 26. VI. hörte die Blutung auf, und schon 4 Tage später verließ der Patient das Sanatorium. In den letzten Tagen der Blutung, wo diese schon geringer wurde, hat aber auch schon der Regenerationsprozeß mit Macht eingesetzt, so daß die letzten 3 Tage des Anfalles schon eine positive Bilanz zeigen.

Man könnte nun geneigt sein, diese positive Bilanz einfach darauf zurückzuführen, daß die letzten 5 Tage der Untersuchung mit der Nahrung weit mehr Eiweiß als vorher einverleibt wurde. Dieser Einwand ist jedoch nicht oder wenigstens nicht ganz berechtigt. Gewiß wurde die vermehrte Stickstoffzufuhr in Form von leicht assimilierbarem Milcheiweiß dargereicht, aber wenn der Organismus nicht imstande ist, das Angebotene zu assimilieren, hilft auch die größte Zufuhr von leichtassimilierbarem Nährstoff nichts. Die Hauptsache war eben die erhöhte Energie des Körpers, die sich darin kund tut, daß die Stickstoffbilanz schon **vor** dieser vermehrten Eiweißzufuhr sich allmählich besserte und schließlich am Tage **vor** der Eiweißvermehrung in der Nahrung **bei der alten Kost** positiv wurde.

Selbst in unsere chemischen Geräte kann man nicht mehr hineinpfropfen als eben hineingeht, und genau so ist es auch mit dem lebenden Organismus. Bei den automatischen Filtriervorrichtungen haben wir ja eine besondere Vorrichtung, die die Zufuhr aufhebt, wenn das Filter vollgelaufen ist. Ebenso besitzt der lebende Organismus eine Sicherheitsvorrichtung gegen Überfüllung: den Appetit. Erst wenn der Appetit sich hebt, ist die Zeit zur Vergrößerung der Nahrungszufuhr gekommen. Nun hatte unser Kranker während des Anfalles keinen Appetit, und ihn trotzdem zum Essen zu zwingen, wäre nicht nur eine unnütze Quälerei, sondern hätte unter Umständen sogar gefährlich werden können. Er bekam eben so viel, wie er essen wollte, und erst als die Eßlust sich wieder hob, konnte man daran gehen, das Verlorene zu ersetzen.

Überraschungen bietet nun vielmehr die Bilanz der Phosphorsäure und der Magnesia. Wie schon oben gesagt wurde, müssen wir aus den Titrationsverhältnissen im Harne schließen, daß eine starke Entsäuerung des Organismus stattgefunden hat. Ich muß nun offen

gestehen, daß ich dabei stets in erster Reihe an die Phosphorsäure gedacht habe, und daß ich deshalb erwartet hatte, daß auch hier eine Ausschwemmung von Phosphorsäure stattfinden würde. Das ist auch vielleicht anfangs der Fall gewesen; vergleichen wir die errechnete und die analytisch gefundene Bilanz für Phosphorsäure, so finden wir nur an 6 Tagen von 24 eine Differenz im Vorzeichen der Tagesbilanz, und zwar allemal ein wirkliches + für ein berechnetes —. Wenn man denselben Unterschied für die vorhergehenden 23 Tage als wahrscheinlich annehmen will, so wird es bei dem größeren errechneten Defizit dieser Periode nicht unmöglich sein, daß tatsächlich ein Phosphorsäureverlust da stattgefunden hat.

Auch die Blutung an sich müßte ja einen Verlust an Phosphor bedeuten. Dabei ist aber zu bedenken, daß das Blut nur etwa 0,04% und die reichlich zugeführte Milch dafür schon mehr als viermal soviel P_2O_2 enthält, wodurch selbst ein durch ganz schwere Blutung hervorgerufener Verlust an Phosphor mehr als gedeckt wird.

Nur eine Möglichkeit ist scheinbar noch zur Erklärung dieser Anreicherung an Phosphor vorhanden: der Patient muß an Gewicht, d. h. an Körpersubstanz, zugenommen haben. Wie wir aus der Krankengeschichte ersehen, hat der Patient auch tatsächlich 1 Kilogramm zugenommen. Wenn diese Zunahme auf Fleischansatz allein zurückgeführt wird, so würde dadurch eine Retention von 5—6 g P_2O_2 erklärt werden, während die beobachtete Retention dem sehr nahe kommt: 5,4 g.

Berechnen wir den Stickstoffverlust als Eiweiß, so hätte ein Verlust von 477 g Eiweiß stattgehabt, entsprechend etwa 2,4 Liter Blut. Daß dieser Blutverlust in ein paar Tagen überkompensiert werden könnte, ist nicht gut anzunehmen, weshalb die Annahme richtiger erscheint, daß die Gewichtszunahme und damit auch die Phosphorretention auf Ansatz von festem Körpermaterial beruhen könnte.

Doch hat gerade die Geschichte des Phosphorstoffwechsels schon so oft gezeigt, daß man in seinen Schlüssen nicht vorsichtig genug sein kann. Insbesondere haben uns die neueren Untersuchungen gezeigt, daß die Phosphor- wie die Chlorausscheidung stets der Zufuhr, bei Phosphor um mindestens eine Woche, nachhinkt. Nun kann man zwar einwenden, daß bei gleichbleibender Nahrung diese Tatsache bedeutungslos sei, da der Körper schon beim Anfang der Untersuchungen, zumal bei Vorschalten einer Vorperiode gleicher Ernährung in dieser, ebensoviel Zuviel wie am Ende der Untersuchung zurückgehalten hat, wodurch diese Fehlerquelle sich kompensiert. Aber das gilt eben nur für Untersuchungen bei stets gleichbleibender Diät, und hier hat (Tab. I und II) durch die gegen Ende der Untersuchung gesteigerte Milchzufuhr die Nahrung am Ende doppelt soviel Phosphorsäure wie früher dem Organismus zugeführt. Dieses Mehr beträgt während der letzten

9 Tage rund 10 g P_2O_2, und der Bilanzüberschuß dieser 9 Tage allein beträgt schon 4,1 g P_2O_2.

Außerdem wissen wir doch, daß auch bei ausgiebigster Ernährung und starker Gewichtszunahme eher Muskelschwund als Muskelansatz eintritt, wenn der Reiz zur Muskelvermehrung, die Arbeit der Muskulatur, fehlt. Da endlich die Nahrung sehr fettreich war, ist das Zusammenfallen der Phosphorretention mit der Phosphormenge einer dem Gewichtszuwachse entsprechenden Fleischmenge wohl nur Zufall, die Gewichtszunahme auf Fettansatz und die positive Phosphorsäurebilanz wohl nur auf verzögerte Ausscheidung zurückzuführen.

Die durch die Betrachtung der Harnreaktion vermutete Ausschwemmung von Säuren im großen hat doch stattgefunden, so daß gegen jene Überlegungen kein Einwurf erhoben werden kann. Nur sind von dieser Ausschwemmung weniger die Phosphate als die Sulfate und das Chlor getroffen worden, die Schwefelsäurebilanz zeigt ein Minus von über 13 g, die des Chlors sogar ein von fast 37 g.

Die Unterbilanz beim Ammoniakumsatz war nur zu erwarten. Da Ammoniak vom menschlichen Organismus gar nicht verwertet werden kann, sondern wieder ausgeschieden werden muß, dazu bei der Verwertung des Pflanzeneiweißes seitens des Organismus stets etwas Ammoniak als Abfallprodukt entsteht, mußte die Bilanz unbedingt negativ ausfallen. Ob dabei auch Ammoniak aus mobilisierten Schlackendepots mit ausgeschwemmt worden ist, läßt sich natürlich aus der Bilanz nicht ersehen.

Ebenso war die positive Bilanz der sonstigen Basen nach dem Ausfall der Titrationen der Harnreaktion vollständig in Übereinstimmung mit unseren Erwartungen.

Umsomehr mußte die zweite Überraschung der Bilanz, die Unterbilanz der Magnesia, geradezu verblüffend wirken. Alle anderen fixen Basen zeigen Ansatz, nur die Magnesia nicht; das muß doch einen ganz besonderen Grund haben.

Die physiologische Wirkung des Kalkions ist ja jetzt einigermaßen klargestellt: es wirkt tonisierend, anregend und regelnd, vor allem in Verbindung mit dem Natriumion gerade durch den zwischen beiden Ionen herrschenden Antagonismus. Über die physiologische Wirkung des Magnesiumions wissen wir dagegen nichts mit Sicherheit: die spärlichen Untersuchungen haben ganz unsichere, einander zum Teil vollkommen widersprechende Resultate gegeben. Das Vorkommen von Kalk und Magnesia im Wasser und die durch beide bewirkte Eigenschaft desselben, die wir als Härte bezeichnen, hat dahin geführt, daß man die beiden Metalle mehr oder minder als einander physiologisch gleichwertig vorstellt, aber durchaus mit Unrecht. Durch die Stellung der beiden im



periodischen System, wo beide in derselben Gruppe eingereiht sind, ist diese Anschauung noch weiter bestärkt worden, aber wiederum ganz mit Unrecht. Man vergißt dabei, daß z. B. auch Vanadium mit Phosphor, Chrom mit Schwefel, Chlor mit Mangan in einer Gruppe stehen, obgleich die Paare jeweils sowohl in ihren chemischen wie in ihren physiologischen Eigenschaften vollkommen verschieden sind.

Es ist also unmöglich, daß Magnesium in physiologischer Hinsicht bei Kalkmangel für diese Base einspringen könnte. Ebenso widersinnig wäre die Annahme, daß Magnesium gegebenenfalls statt Kalk als konstituierender Bestandteil beim Aufbau der organischen Stoffe, besonders des Eiweißes, eintreten könnte, denn damit würden auch die ganzen Eigenschaften dieser Stoffe, falls der Ersatz überhaupt möglich sei, zweifellos vollkommen verändert werden. *Das einzige Gebiet, wo ein Ersatz von Kalk durch Magnesia denkbar und möglich wäre, ist die Bildung von anorganischen Salzen, also als Base bei der Absättigung von Säuren.* Tatsächlich wissen wir auch[1]), daß die Phosphorsäure bei Kalkmangel sowohl durch den Darm als durch die Nieren in Form von Magnesiumammoniumphosphat ausgeschieden wird, und es steht zu vermuten, daß auch die Entfernung der Schwefelsäure ebenso unter Umständen durch Bindung der Säure an Magnesia statt an Kalk geschehen kann. *Führt man unter solchen Verhältnissen dem Organismus genügend Kalk zu, so wird ein Teil der Magnesia im Körper wieder überflüssig und muß ausgeführt werden.*

Im vorhergehenden habe ich schon darauf aufmerksam gemacht, daß unsere gemischte Nahrung durchgängig zu wenig Kalk enthält. Dies war auch bei unserer Untersuchung der Fall. Sowohl nach der berechneten wie nach der analytisch gefundenen Zusammensetzung der Nahrung betrug anfangs der zweiten Periode das Verhältnis $MgO : CaO = 1 : 2{,}0 - 2{,}5$ mg-Äquivalente, lag also unterhalb *Röses* Optimum. Dabei bleibt die berechnete Nahrung um 0,5 größer als die tatsächliche. Da einerseits die Nahrung im Anfang des zweiten Teiles dieselbe wie vorher war, andererseits das Verhältnis am Anfang dieser Periode bei der errechneten Nahrung dasselbe wie in der ersten Periode ist, können wir mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß *auch in der ersten Periode dieses Verhältnis tatsächlich zu groß gewesen ist, die Kalkzufuhr also verhältnismäßig zu gering gewesen sein muß.*

Wir haben deshalb alle Veranlassung anzunehmen, daß *in der ersten Periode die Magnesiabilanz überwiegend positiv war.* Auch wenn wir den Unterschied zwischen errechneter und gefundener

[1]) Siehe z. B. *Berg*, Biochem. Zeitschr. **30**. 130. 1910.

Zusammensetzung aus dem zweiten in den ersten Teil der Untersuchung übertragen, kommen wir zu diesem Resultat.

Nach Eintritt der Blutung wurde dann Kalk besonders zugeführt und das Verhältnis nähert sich infolgedessen der von Röse für Kalk angegebenen Höchstgrenze. Wir können eine allmähliche Verbesserung der Verhältnisse im Organismus erwarten, die schließlich zu einem Freimachen von überflüssig gewordener Magnesia führen muß. Tatsächlich herrscht zwar schon während der zweiten Periode ein Überwiegen der negativen Magnesiablianz, aber es läßt sich doch gleichzeitig deutlich eine Steigerung dieser negativen Bilanz gegen Ende des Versuches wahrnehmen.

Demnach wäre die negative Magnesiabilanz darauf zurückzuführen, daß Magnesia infolge des verhältnismäßigen Kalkmangels der Nahrung im ersten Teil des Versuches im Überschuß gespeichert, im zweiten infolge der reichlicheren Kalkzufuhr wieder mobilisiert und ausgeführt worden ist.

Bei der Tonerde herrscht während der ganzen Zeit, wo die Nahrung analytisch bestimmt wurde, eine stark negative Bilanz. In anderen Arbeiten habe ich schon wiederholt darauf aufmerksam gemacht, daß die in der Nahrung wie in den Ausscheidungen vorkommenden Tonerdemengen äußerst gering sind, daß andererseits Tonerde bei der Analyse stets in Spuren aus den benutzten Glasgefäßen in die Probe gelangt. Da in den Ausscheidungen die Tonerde zweimal, in der Nahrung nur einmal bestimmt wird, ist die Gelegenheit zur Aufnahme von Tonerde aus den Gefäßen natürlich größer bei den Ausscheidungen, wodurch die negative Bilanz bedingt sein kann. Später habe ich dann gefunden, daß die angewandte Methodik außerdem schwere Fehlerquellen enthielt[1]), weshalb die hier vorliegenden Bestimmungen so gut wie ganz wertlos sind.

Ergibt sich nun ein Zusammenhang zwischen dem ausgesprochenen Krankheitsanfall, zwischen der Blutung und der Bilanz der einzelnen Mineralstoffe? Wir finden eine ausgeprägt negative Bilanz während des Anfalles beim Gesamtstickstoff, Schwefelsäure, Chlor, Ammoniak, Magnesia und Tonerde, während die Bilanz in dieser Zeit bei Phosphorsäure und den übrigen Basen ausgeprägt positiv ist. Dabei haben wir jedoch verschiedenes zu berücksichtigen. Zunächst ist die negative Bilanz beim Gesamtstickstoff ohne weiteres verständlich, da ja das Blut bzw. das Serum sich mit dem Harn vermischt hat. Eben deshalb ist es aber auch nicht gerechtfertigt, wenn man diese negative Bilanz als etwas für die Krankheit Charakteristisches auffassen wollte, eher das Gegenteil. Hätte die Blutung sich wie gewöhnlich in ein Gelenk ergossen, so wäre die Folge wahrscheinlich eine stark positive Stickstoffbilanz gewesen. So ist es auch bisher bei den drei vorhergehenden Untersuchungen gewesen. Die Nierenblutung ist eben nur ein Spezialfall der Krankheitserschei-

[1]) Berg, Chemiker-Ztg. **41**, 50. 1917.

nungen, wobei die Extravasate sich statt im Organismus anzusammeln nach außen ergossen haben und so den Eindruck einer vermehrten Nierentätigkeit erwecken, obgleich die Nieren in solchem Spezialfall durchaus nicht aktiv, sondern passiv beteiligt sind.

Dieser Umstand bedeutet überhaupt eine schwere Komplikation der vorliegenden Untersuchung, indem die Stoffe, die sonst bei der Extravasatbildung von den Nieren nach der betroffenen Körperstelle gelenkt werden, also bei den vorhergehenden Untersuchungen während des Anfalles Retention gezeigt haben, im jetzigen Falle in vermehrten Mengen im Harn erscheinen und dort eine scheinbare[1]) Mehrausfuhr vortäuschen. Soweit die betreffenden Stoffe in größeren Mengen in den Extravasatflüssigkeiten vorhanden sind, muß also eine Mehrausscheidung stattgefunden haben, während die Stoffe, die sonst durch die Anfälle in ihren Ausscheidungsverhältnissen betroffen werden, aber nicht an der Extravasatbildung beteiligt waren, dieselben Verhältnisse wie bei den früheren Untersuchungen zeigen müssen. Wenn die Extravasatbildung und die Blutung in den Nieren also eine Komplikation bedeutet, bietet sie uns gleichzeitig vielleicht eine sonst nicht erreichbare Handhabe zur Analyse des Anteils der einzelnen Stoffe an dem Entstehen des Extravasates.

Die Mehrausfuhr von Schwefelsäure, Chlor und Ammoniak sowie von Magnesia setzt dagegen nicht mit der Blutung ein, ihre Bilanzen sind vielmehr auch nach dem Anfall und bis auf die Magnesia schon vor demselben negativ. Die Gründe dafür haben wir schon oben angegeben, sie waren nicht in der Extravasatbildung zu suchen. Deshalb kann uns auch die Bilanz über die Beteiligung dieser Stoffe nichts aussagen.

Genau dasselbe ist auch bei der positiven Bilanz der anderen Mineralstoffe der Fall, so daß meine Voraussage über den Wert der Bilanz für die Deutung der Krankheit sich voll und ganz bestätigt. Für die nähere Untersuchung der Verhältnisse im Organismus während der Krankheitsanfälle kann nur die rechnerische Behandlung der Ausscheidungen im Harn irgendeinen Aufschluß geben.

Bevor wir jedoch dazu schreiten, muß ich noch auf eine gerade in der Bilanz besonders deutlich zutage tretende Erscheinung aufmerk-

[1]) Obgleich ja die Mehrausfuhr tatsächlich stattgefunden hat, sage ich „eine scheinbare“, eben um damit hervorzuheben, daß sie nicht durch die aktive Tätigkeit der Nieren, sondern sekundär dadurch zustande gekommen ist, daß diesmal die Nieren selbst die angegriffenen Organe waren, in denen die Extravasatbildung stattfand.



sam machen. Wenn die Anfälle von Nierenblutung, wie man wohl bisher angenommen hat, wirkliche Blutungen waren, so wären sie entschieden von den anderen Extravasatbildungen prinzipiell zu trennen, denn bei diesen handelt es sich um Blut enthaltende Ergüsse, aber nicht direkt um Blutungen. Das scheint aber auch hier der Fall zu sein, wie gerade aus der Bilanz am klarsten hervorgeht. Wenn es sich wirklich um Blutungen aus verletzten Gefäßen handelte, müßte der Mehrausscheidung an Eiweiß eine solche an Eisen parallel gehen, das ist aber nicht der Fall!

Da jedoch die Bilanz durch die Werte aus dem Kot verdunkelt wird, müssen wir zur Tabelle X, den täglichen Ausscheidungen durch den Harn, zurückgehen, wenn wir volle Klarheit haben wollen. Wenn wirkliche Blutung vorläge, so müßte das Verhältnis zwischen Eisenoxyd und Eiweiß im Harn nach Abzug der normal darin vorkommenden Mengen dasselbe sein, wie wir es im Blute finden. Blut enthält nun durchschnittlich 3,6 g Stickstoff und 0,45 g Eisen in 100 g, entsprechend 22,5% „Eiweiß" und 0,66% Eisenoxyd, das Verhältnis wäre also rund 34 : 1. Der mittlere Gehalt des vorliegenden Harnes betrug 0,085 Eiweiß und 0,0003 Eisenoxyd. Ziehen wir dies ab, so bekommen wir für die Zeit der Blutung folgende Verhältnisse:

Eiweiß:	Eisenoxyd:	Verhältnis:
21,641	0,0014	15458 : 1
4,576	0,0007	6537 : 1
60,763	0,0032	18988 : 1
42,673	0,0036	11854 : 1
40,245	0,0007	57493 : 1
5,648	0,0009	6276 : 1
50,629	0,0020	25314 : 1
33,620	0,0013	25862 : 1
27,731	0,0011	25210 : 1
43,967	0,0004	109917 : 1
10,774	0,0011	9785 : 1
10,919	0,0009	12121 : 1
11,346	0,0015	7564 : 1
7,739	0,0006	12898 : 1
6,112	0,0010	6112 : 1
1,955	0,0005	3910 : 1

Zunächst sehen wir, daß das Verhältnis außerordentlich viel größer ist als beim Blute, so daß tatsächlich die Bildung eines bluthaltigen Extravasates, aber keine Blutung vorliegt. Weiter sehen wir, daß dieses Extravasat nur sehr geringe Blutmengen ($\frac{1}{3223}$ bis $\frac{1}{115}$ Teil) enthalten haben kann, und endlich, daß der Blutgehalt des Extravasates außerordentlich (ums 28fache) schwankend war.



Für die Beurteilung der Ausscheidungsverhältnisse in ihrem Zusammenhang mit den Krankheitsanfällen bleibt uns demnach tatsächlich nur noch die von mir in der ersten Hämophiliearbeit[1]) angegebene Berechnungsweise übrig. Die Grundlage hierfür war, um es kurz zu wiederholen, daß Veränderungen in der Harnzusammensetzung sich in dem spezifischen Gewicht, solche in der Menge der ausgeschiedenen Stoffe notgedrungen in Änderungen der Harnmenge äußern müssen, wenn die Verhältnisse als ganz normal betrachtet werden sollen. Es kommt also weniger auf die absoluten als auf die verhältnismäßigen Veränderungen an. Diese drücken wir aus, indem wir den niedrigsten Wert eines Stoffes vom höchsten abziehen, ebenso ziehen wir von jedem anderen Wert den niedrigsten ab und erhalten so die Veränderungen in absolutem Maße. Um diese vergleichen zu können, werden sie dann in Hundertsteln der größten Schwankung ausgedrückt. Diese Zahlen vergleichen wir dann mit den ebenso erhaltenen prozentualen Schwankungen des spezifischen Gewichtes bzw. der Harntagesmenge. Bei völlig normalen Verhältnissen müßten die Werte der Konzentration der Stoffe mit denen des spezifischen Gewichtes, die Werte der Tagesmenge der Stoffe mit denen der Harntagemenge übereinstimmen. Sind die Werte der Konzentration und der Tagesmenge größer als die des spezifischen Gewichtes resp. der Harntagesmenge, so hat eine entschiedene Mehrausscheidung, im entgegengesetzten Falle eine ebenso entschiedene Retention, des betreffenden Stoffes stattgefunden.

Aus der letzten Hämophiliearbeit müssen wir allerdings im Gedächtnis behalten, daß therapeutische Maßnahmen, die zum Schwitzen führen, durch den dabei bewirkten Wasserverlust durch die Haut eine anormale Harnkonzentration herbeiführen, die eine Retention vortäuschen kann.

In einigen Punkten verlangt vielleicht diese Tabelle (Tab. XIII) einige erklärende Worte. Bei Stoffen, die zuweilen in unbestimmbaren Spuren im Harn vorhanden sind, wo der niedrigste Wert also 0 ist, ist eben die vorhandene Höchstzahl ohne weiteres gleich 100 gesetzt worden. Wir haben aber in der Tabelle einen Stoff, der normal überhaupt im Harn fehlt, das Kreatin. Würde man hier 0 als den niedrigsten Wert betrachten, so würde der höchst gefundene Wert der Tagesmenge : 0,2528 g, ebenfalls 100 werden. In dem Falle würde 50% der Schwankungen 0,1264 g werden, die dann die normale mittlere Ausscheidung darstellen würde. Das ist aber ganz falsch, denn die normale mittlere Ausscheidung ist eben 0 g! Wir müssen also 0 gleich 50% setzen. Ein Prozent der Schwankungen wird also in diesem Falle statt dem hundertsten nur der fünfzigste Teil des höchsten Wertes: $\frac{0{,}2528}{50} = 0{,}005056$ g sein.

[1]) Berg, Zeitschr. f. klin. Med. **83**, 311. 1916.

Die richtigen Werte bekommen wir also, wenn wir die einzelnen Werte durch diese Zahl teilen und dazu 50 addieren, z. B. am 29. VI. die Tagesmenge: $50 + 0{,}0704 : 0{,}005056 = 63{,}92$.

Allerdings treten dann bisweilen eigentümliche Verhältnisse ein, die dadurch bedingt werden, daß wir dem Wert Null in der Prozentberechnung einen Ziffernwert beigelegt haben. Wir finden so häufig ein + oder ein —, also Mehr- oder Minderausscheidung von Kreatin, wo dieser Stoff tatsächlich nicht ausgeschieden worden ist. Man kann eben mit dem Zahlen*wert* für Null die Berechnung durchführen, aber wo der Wert selbst tatsächlich Null ist, darf keine *Zahl* dafür eingestellt werden. Wo wir in den Tabellen IX und X die Kreatinausscheidung 0, also normal finden, müssen wir auch in der Tabelle XIV Normalzahlen, also dieselben wie beim spezifischen Gewicht resp. bei der Harntagesmenge, einsetzen und erreichen damit auch in Tab. XV die Zahl 0, also normale Ausscheidung.

Diese für Nichtmathematiker vielleicht sonderbaren und höchst willkürlichen Ausführungen gründen sich auf die mathematische Tatsache, daß Null kein bestimmter Wert ist, wohl aber unter Umständen einem bestimmten Wert entsprechen kann: wenn hier 0 g die normale Ausscheidung darstellt, so muß sie 50% der Maximalschwankung ausmachen.

Bei der Beurteilung der Übersichtstabelle (Tab. XI) haben wir zunächst zwischen zwei ganz getrennten Perioden zu unterscheiden: 12. V.—8. VI. und 26.—29. VI. einerseits und 9.—25. VI. andererseits. Die erste Periode kann nur innere Extravasate umfassen, wo wir also ganz klare und denen der vorhergehenden Untersuchungen analoge Verhältnisse haben. Weit schwieriger zu beurteilen ist dann die Zeit der Nierenblutung, weil wir einerseits infolge des Ergusses in den Nieren den früheren vollkommen entgegensetzte Verhältnisse erwarten müssen: wo früher während z. B. eines Kniegelenkergusses, Retention stattfand, müssen wir jetzt eine Ausschwemmung erwarten, während die damals ausgeschwemmten Stoffe auch hier weiter ausgeschwemmt werden. Andererseits tritt zu diesen an sich schon schwer zu beurteilenden Verhältnissen noch die Komplikation, daß laut der Krankengeschichte auch während der Nierenblutung Gelenkergüsse stattgehabt haben. Hierdurch entstehende Retentionen werden dann die durch die Blutung veranlaßten Ausschwemmungen vermindern, die dadurch entstehenden Ausschwemmungen die aus der Blutung stammenden verstärken.

Es ist ja auch nicht von vornherein von der Hand zu weisen, daß bei diesem zweiten Patienten während der Anfälle andere Verhältnisse als bei unserem früheren Versuchsobjekt geherrscht haben können. Wir müssen also zuerst die Verhältnisse während der blutungsfreien Zeit näher untersuchen und können dann erst an die Zeit der Blutung gehen.

Daraus ergibt sich auch eine Abweichung in der Berechnung der verhältnismäßigen Mehr- oder Minderausscheidung. Diese Berechnung gibt selbstverständlich nur dann wirklich zuverlässige Resultate, wenn keine einseitigen Sprünge von ungewöhnlicher Höhe vorhanden sind. Kommt z. B. einmal bei einer Substanz eine ganz ungewöhnlich hohe Zahl vor, so werden dadurch bei dieser Berechnungsweise die ganzen Mittelwerte dieses Stoffes in die Höhe getrieben. Beträgt z. B. die normale Eiweißausscheidung 0,08 g täglich, wobei die Schwankungen $\pm$ 0,07 g betragen können, und finden wir infolge eines pathologischen Zufalles einmal 1 g Eiweiß, so würde die rechnerische mittlere Ausscheidung 0,5 g, also um mehr als 6 mal zu hoch. In dieser Lage befinden wir uns hier: während der Nierenblutung treten ganz abnorm hohe Werte auf, die durch keine entsprechend niederen wieder aufgehoben werden. Bei der früheren Berechnungsweise würde daraus z. B. gerade bei Eiweiß die mittlere tägliche Ausscheidung etwa 25 g werden, während die wirklich normale Ausscheidung nur etwa 0,08 g beträgt. Infolgedessen würden wir außerhalb der Zeit der Nierenblutung eine gewaltige Retention finden, wo die Verhältnisse tatsächlich durchaus normal sind.

Für die Berechnung der normalen Ausscheidung sind wir also bei Stoffen mit solchem abnormen hohen oder niederen Wert nur auf die blutungsfreie Zeit angewiesen und müssen dann die Zeit der Nierenblutung unter Anwendung der so erhaltenen Normalwerte berechnen. Hier wie bei den früheren Untersuchungen müssen wir außerdem den ersten Tag, weil dieser gewöhnlich als noch unter dem unmittelbaren Einfluß der vorhergehenden Ernährung stehend ganz anormale Werte gibt, verwerfen.

Unter Berücksichtigung nur der blutungsfreien Zeit mußten wegen zu hoher Werte in jener Zeit umgerechnet werden: Promillegehalt am Aminostickstoff, Eiweiß, Ester, Schwefelsäure, Harnmenge und Prodiegehalt an Gesamtstickstoff, Gesamtstickstoff weniger Eiweißstickstoff, Harnstoff, Amionstickstoff, Eiweiß, Reststickstoff, Gesamtschwefelsäure, präformierte und Esterschwefelsäure, Neutralschwefel, Chlor, Natron, Kalk, Magnesia, Eisenoxyd, Phenolphthalien, Kongo und Methylorange.

Wegen abnorm niedriger Werte während der Blutungszeit mußten umgerechnet werden: spezifisches Gewicht, Promillegehalt an: Gesamtstickstoff weniger Eiweißstickstoff, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Phosphorsäure, Gesamt-, präformierte und Esterschwefelsäure, Chlor, Kali, Natron, Manganoxyd und Phenolphthalein sowie der Prodiegehalt an Harnsäure, Kreatinin, Phosphorsäure, Esterschwefelsäure, Chlor, Natron, Manganoxyd und Lackmus.

Da beim Kreatin die mittlere Ausscheidung als Null festgelegt ist, sind die Höchst- und Niedrigstwerte im übrigen ohne Einfluß auf den dieser mittleren Ausscheidung. Bei Tonerde sind die analytischen Be-



funde so unsicher zu bewerten, daß die Umrechnung keinen Zweck hat. Bei folgenden Stoffen fallen die Höchst- und Niedrigstwerte außerhalb der Blutungsperiode: Promillegehalt an Gesamtstickstoff, Reststickstoff, Neutralschwefel, Ammoniak, Kalk, Magnesia, Eisenoxyd, Lackmus, Kongo und Methylorgane sowie beim Prodiegehalt an Ammoniak und Kali, alle diese Werte brauchen also keine Umrechnung. Bei folgenden Stoffen finden wir sowohl Höchst- als Niedrigstwerte während der Blutungsperiode: Promillegehalt an Esterschwefelsäure sowie Prodiegehalt an Esterschwefelsäure, Chlor und Natron. Man könnte geneigt sein die darauf zurückzuführen, daß die Nierenblutung in diesem Falle ohne jeglichen Einfluß auf die Ausscheidung gewesen sein muß. Besonders für Chlor und Natron halte ich auf Grund der vorhergehenden Untersuchungen dieses für sehr wahrscheinlich, aber die Entscheidung kann doch nur die genaue Betrachtung der einzelnen Werte an der Hand der Krankengeschichte bringen.

Man kann nun hiergegen den Einwand erheben, daß es noch richtiger wäre, wenn man die beiden Perioden jede für sich berechnete, da während der Blutung die Ernährung eine andere gewesen ist. So bestechend dieser Einwand im ersten Augenblick erscheinen mag, ist er doch hinfällig. Zunächst muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß der Einfluß der Krankheit auf die Auscheidung größer ist als der der Ernährung war. Am besten geht das aus dem Verhalten des Stoffes hervor, der am stärksten durch die Diätänderung betroffen wurde. Die Chlorzufuhr wurde zwar während der Blutung stark herabgesetzt und auch die Chlorausfuhr wurde stark vermindert. Daß das letztere jedoch zum ausschlaggebenden Teil auf die Rechnung der Erkrankung zu setzen ist, geht daraus hervor, daß beim Aufhören der Blutung die Chlorausfuhr wieder hochspringt und dann trotz wieder vermehrter Chlorzufuhr auf dieser Höhe bleibt.

Noch wichtiger ist jedoch der Umstand, daß man, wollte man sich für die zweite Periode nur nach den dort gegebenen Verhältnissen richten, gar kein Normalniveau für die Berechnung finden könnte. Einzelne Stoffe, wie Chlor, werden in der Blutungszeit sehr stark retiniert, welcher Umstand gar nicht zum Vorschein kommen würde, wollte man sich mit der Berechnung nur auf diese Zeit beschränken. Andere Stoffe, wie Gesamtstickstoff und Eiweiß dagegen werden in Massen ausgeführt, welche Verluste bei einer solchen Berechnungsweise ebenfalls nicht genügend sichtbar werden würden. Wohl aber werden alle diese Veränderungen klar ersichtlich, wenn wir sie vom Standpunkte der blutungslosen Normalausscheidung aus betrachten. Der dadurch entstehende Fehler ist ungleich kleiner, als wenn wir für die Zeit der Blutung eine besondere Berechnung durchführen wollten, und dementsprechend ist auch die Tabelle XIII ausgerechnet.

Man hätte also jetzt zur Beurteilung der Ausscheidungsverhältnisse in der Tabelle XIII die relativen Veränderungen des spezifischen Gewichtes von jenen der Konzentration (Promillegehalt) der einzelnen Stoffe und die der Tagesharnmenge von der Tagesausscheidung der Stoffe abzuziehen. Sind die Resultate sowohl bei der Konzentration wie bei der Tagesausscheidung positiv, so liegt eine entschiedene relative Mehrausscheidung vor; sind beide Werte negativ, hat eine ebenso entschiedene relative Zurückhaltung, Minderausscheidung stattgefunden. Finden wir beim selben Stoffe am selben Tage entgegengesetzte Vorzeichen, so sind die Ausscheidungsverhältnisse an diesem Tage unsicher.

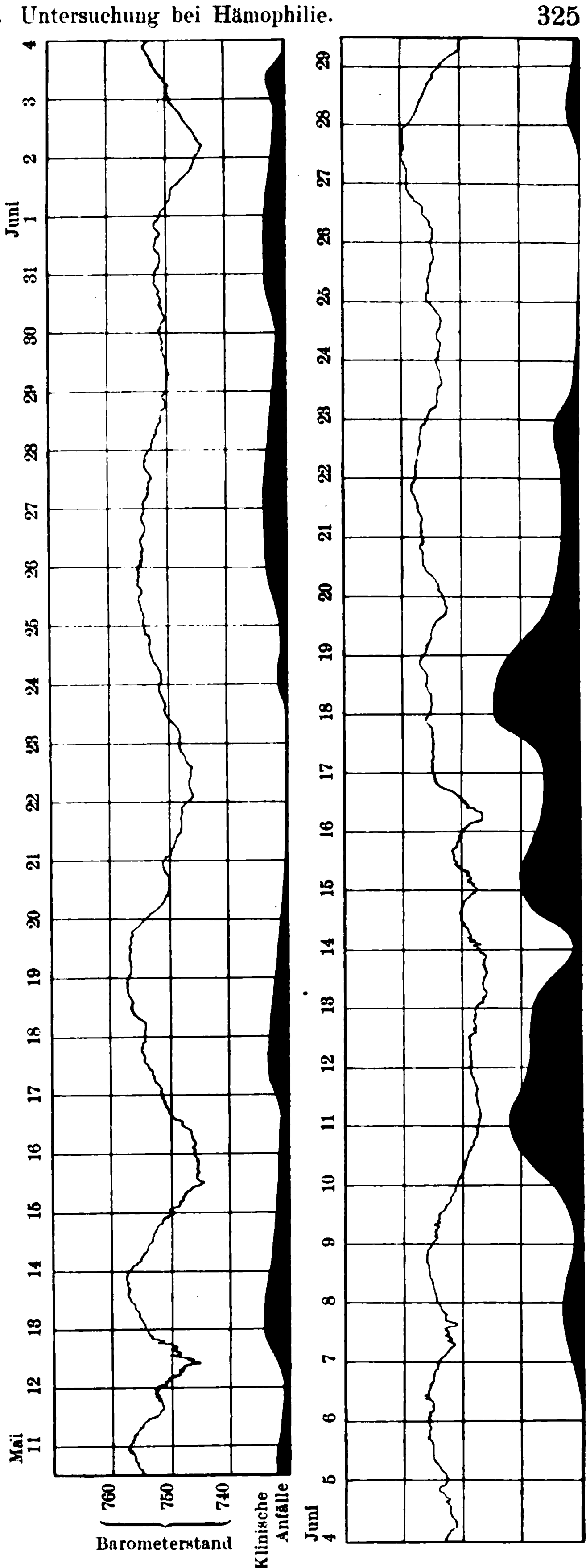
Es ist vielleicht nicht unnötig nochmals ausdrücklich hervorzuheben, daß diese Ausscheidungsverhältnisse eben Verhältnisse sind, daß sie also keine absoluten sondern relative Werte bedeuten. Ein Stoff kann sehr wohl während der ganzen Untersuchungszeit eine entschieden positive oder negative Bilanz haben, aber das eine Mal kann die Bilanz stärker oder schwächer positiv oder negativ als ein anderes Mal sein. Eben diese Veränderungen werden durch meine Berechnungsweise gefaßt, die die Schwankungen der Ausscheidung, aber nicht ihre absolute Höhe angibt.

Also kommt es schließlich auch weniger auf die verhältnismäßigen Werte selbst als vielmehr auf ihre Vorzeichen an, ob ein entschiedenes + oder — oder ein fragliches Verhältnis vorliegt. Dann gehen diese Verhältnisse klar aus der Tabelle XIV hervor. Waren die Verhältnisse sowohl bei der Konzentration als bei der Tagesausscheidung positiv, finden wir in dieser Tabelle ein +, war in beiden Fällen das Resultat negativ, enthält die Tabelle ein —, und bei geteilten Vorzeichen steht hier ein ? als Zeichen der unentschiedenen Verhältnisse.

Bei meinen vorhergehenden Untersuchungen war der Sachverhalt aus schon erörterten Gründen wesentlich einfacher. Dazu kommt, daß in diesem Versuche nur zwei anfallfreie Perioden nach gewöhnlicher Extravasatbildung vorliegen, deren längste Dauer nur drei Tage betrug. Der erste Tag steht noch mehr oder weniger unterm Einfluß des vorhergehenden Anfalles, und im letzten freien Tage machen sich schon Anzeichen des kommenden Anfalles bemerkbar, weshalb die wirklich normale Ausscheidung nirgends während der ganzen Untersuchung ganz ungetrübt zum Vorschein kommen kann. Weiter ist die Untersuchungszeit hier länger und das zu prüfende analytische Material wesentlich vergrößert worden. Während wir bei den früheren Versuchen imstande waren, aus den verhältnismäßig klaren analytischen Ergebnissen auf den Krankheitsverlauf Schlüsse zu ziehen, sogar das Auftreten eines Anfalls ein oder zwei Tage vorhersagen konnten, ist dies in der vorliegenden Untersuchung also unmöglich. Wir müssen vielmehr

dankbar sein, wenn es bei so verwickelten Umständen gelingt, auf dem umgekehrten Wege aus dem Wust des Materials, überhaupt irgendwelche Folgerungen herauszuschälen. Soll das gelingen, könnte es geschehen, wenn wir die Ausscheidungsverhältnisse sorgfältig mit der Krankengeschichte vergleichen, vielleicht auch bei zweifelhaften Fällen die Erfahrungen der früheren Versuche mit zur Klärung heranziehen.

In einer Kurventafel habe ich den Verlauf der Krankheit in derselben Weise wie bei den früheren Untersuchungen graphisch dargestellt. Hierbei wurde jede beobachtete Schwellung mit etwa 1 mm Höhe eingetragen, bei stärkeren etwas mehr, bei schwächeren etwas weniger. Für die Darstellung der Blutung wurde die Eiweißausscheidung als maßgebend mit 1 mm für je 5 g Eiweiß eingesetzt, wozu



noch sonstige Extravasate hinzuaddiert wurden. Wir können dann folgende Abschnitte unterscheiden:

12.—20. V. Extravasatbildungen.
21.—23. V. Anfallsfrei.
24. V.—3. VI. Extravasatbildungen.
4.—6. VI. Anfallsfrei.
7.—9. VI. Extravasatbildungen.
10.—25. VI. Nierenbluten, dabei
18.—23. VI. auch Extravasatbildungen.
26.—27. VI. Anfallsfrei, und
28.—29. VI. Extravasatbildung.

Um nach Möglichkeit Einblick in die Vorgänge im Organismus zu bekommen, habe ich dann wie in den früheren Arbeiten + und — während der anfallfreien und der durch Extravasate gekennzeichneten Zeit zusammengezählt. Dabei mußte natürlich eine neue Rubrik für die Nierenblutung gebildet werden, da voraussichtlich die Verhältnisse während dieser Zeit ganz andere als bei gewöhnlicher Extravasatbildung sein würden. Außerdem habe ich noch den Tag vor der anfallsfreien Zeit, der schon unter der Rubrik „Extravasatbildung" enthalten ist, in der Rubrik „Besserung", endlich den letzten Tag der anfallsfreien Zeit ebenfalls nochmals gesondert aufgeführt, weil man an diesen Übergangstagen, wie in früheren Arbeiten sich herausgestellt hat, vielleicht schon Zeichen der kommenden Periode nachweisen könnte.

Der 4. VI. ist eigentlich größtenteils anfallsfrei gewesen, weshalb ich ihn in der Tabelle XV wohl als Besserungstag gerechnet, aber dann nicht zu der Extravasatzeit, sondern zu der anfallsfreien Zeit geschlagen habe.

Jetzt kann man endlich herangehen, die Schlüsse aus den Ausscheidungen durch die Nieren zu ziehen. Zur Vermeidung immerwährender Wiederholungen habe ich diese Resultate in der Tabelle XVI zusammengefaßt, und es bleibt nur noch übrig einige Erklärungen hinzuzufügen, wo man vielleicht im Zweifel sein könnte, ob ich auch zu diesen Schlußfolgerungen berechtigt gewesen bin.

Was zunächst die Rubrik „Besserung" betrifft, so fallen in diese die Resultate von nur drei Tagen. Es wäre zu viel verlangt, wenn man bei so komplizierten Verhältnissen, wie sie bei dieser Untersuchung vorliegen, stets glatte und eindeutige Resultate von nur drei Tagen verlangen wollte. Glatt und eindeutig ist bei drei Fällen die Lage, wenn alle drei dasselbe Vorzeichen zeigen. Das ist nur einmal, bei Magnesia der Fall, wo wir in der Besserungszeit eine entschiedene Mehrausscheidung (+) finden.

Sind dagegen die Vorzeichen verschieden oder entschieden, so können zwei Annahmen gleichberechtigt sein. Entweder kann das vorwiegende Zeichen tatsächlich die Haupttendenz während des Übergangs zu normalen Verhältnissen anzeigen; in dem Falle wird dieses



vorwiegende Vorzeichen mit dem der anfallsfreien Zeit übereinstimmen. Das ist der Fall bei Kreatin und Esterschwefelsäure, wo während Besserung und anfallsfreier Zeit Normalausscheidung (0) vorwaltet, weiter bei Harnsäure und Reststickstoff, die in beiden Perioden Neigung zur Ausschwemmung zeigen, bei Gesamtstickstoff, total und abzüglich Eiweißstickstoff, Aminostickstoff, präformierter Schwefelsäure, Tonerde und Kongo, wo wir umgekehrt Neigung zur Retention annehmen müssen sowie bei Eiweiß, wo Normalausscheidung vorliegt.

Oder die Anzahl der Fälle genügt nicht zur Entscheidung, bei vier Fällen hätte vielleicht der vierte Gleichgewicht hergestellt. Das scheint bei Kali und Natron sowie bei Neutralschwefel der Fall zu sein, wo wir auch wohl Normalausscheidung annehmen müssen, weil das vorwaltende Zeichen in der Besserungszeit verschieden von dem der anfallsfreien Zeit ist.

Sind alle Vorzeichen geteilt, also +, — und ?, oder eins entschieden und zwei fraglich, so müssen wir die Frage nach den Ausscheidungsverhältnissen unbeantwortet lassen. Dies trifft zu bei Kreatinin, P_2O_2, Gesamtschwefelsäure, Chlor, Kalk, Eisen, Phlenophthalein und Lackmus, wo unsere Untersuchung die Verhältnisse während der Besserung unentschieden läßt.

Für die anfallsfreie Zeit stehen uns acht Tage zur Verfügung, so daß hier eher klare Resultate zu erwarten sind. Hinderlich ist nur das reichliche Auftreten von unentschiedenen Tagesresultaten, die im allgemeinen die Entschiedenen überwiegen. Dies findet wohl am ehesten seine Erklärung darin, daß im allgemeinen während dieser Zeit normale Verhältnisse geherrscht haben werden, also Plus und Minus einander ziemlich aufwägen werden; dies wird dann auch bei den einzelnen Tagen der Fall sein. Bei der Beurteilung des Stickstoffs habe ich mich davon leiten lassen, daß sowohl Gesamtstickstoff, total wie abzüglich Albumenstickstoff als auch Harnstoff und Aminostickstoff ein wenn auch geringes Überwiegen der Retention zeigen. Sonst habe ich mich nur beim stärkeren Überwiegen des einen oder anderen Zeichens zu einem Urteil entschließen können.

Für die Beurteilung der Verhältnisse beim Übergang zur Extravasatbildung haben wir wieder nur drei Tage zur Verfügung, weshalb hier das schon für die Besserungszeit Gesagte gilt.

Die Zeit der Extravasatbildung umfaßt zweiundzwanzig Tage, weshalb das Urteil bei nicht zu starkem Vorwalten der unentschiedenen Werte weit zuverlässiger sein wird.

Auch die Zeit der Nierenblutung mit 16 Tagen bietet größere Gewähr für die Richtigkeit unserer Schlüsse, wenn nur entschiedene Werte in hinreichender Zahl aufgetreten sind.

Wir können jetzt die Resultate der vorliegenden Untersuchung zusammenfassen:

Während der Zeit der Extravasatbildung werden Harnsäure, Ammoniak und Basen (Lackmus) entschieden ausgeschwemmt, während Harnstoff, Chlor, Kali und unorganische basisch reagierende Phosphate Neigung zur Ausschwemmung zeigen und Aminostickstoff, Eiweiß, Neutralschwefel, Manganoxyd, Eisenoxyd und Tonerde entschieden zurückgehalten werden. Anscheinend normal liegen die Ausscheidungsverhältnisse bei Gesamtstickstoff, Reststickstoff, Kreatin, Gesamt- und präformierte sowie Esterschwefelsäure und Magnesia.

Während der Nierenblutung wird der totale Gesamtstickstoff, Aminostickstoff, Eiweiß, Gesamt- und präformierte Schwefelsäure, Eisenoxyd, organische, gegen Phenolphthalein saure Stoffe und unorganische, alkalisch reagierende Phosphate entschieden ausgeschwemmt, während Gesamtstickstoff abzüglich Eiweißstickstoff sowie Harnstoff, Reststickstoff und organische alkalisch reagierende Phosphate wenigstens Neigung zur Ausschwemmung zeigen. Entschieden zurückgehalten wurden Harnsäure, Chlor, Kali, Natron, Manganoxyd und Tonerde, während wir Neigung zur Retention bei Phosphorsäure und Neutralschwefel finden. Ganz unberührt von der Attacke scheint nur die Kreatinausscheidung zu sein.

In der anfallsfreien Zeit wurden nur Basen entschieden ausgeschwemmt, aber Neigung zur Ausschwemmung auch bei Harnsäure, Reststickstoff, Chlor, Ammoniak, Natron, Magnesia und anorganischen Phosphaten gefunden. Entschiedene Retention herrschte bei präformierter Schwefelsäure, Eisenoxyd, Tonerde und vielleicht bei den organischen Phosphaten, aber Neigung dazu fand sich auch bei Harnstoff, Aminostickstoff und Phosphorsäure. Normale Ausscheidung fand bei Eiweiß, Esterschwefelsäure, Neutralschwefel, Kali und Manganoxyd sowie bei dem auch sonst während der ganzen Untersuchung ungewöhnlich reichlichen Kreatin statt.

Dieses Resultat bietet eine Fülle interessanter Tatsachen, die dringend zu einer näheren Besprechung einladen. Ich verweise nur auf die Widersprüche zwischen den gewöhnlichen Extravasatbildungen und der Nierenblutung, deren Lösung unser Wissen über die inneren Vorgänge im Organismus des Bluters zu fördern wohl sehr geeignet erscheint, weiter auf gewisse scheinbare Widersprüche zwischen dieser



und den vorhergehenden Untersuchungen, die dringend der Aufklärung benötigen. Doch scheint eine erfolgversprechende Untersuchung dieser Fragen unmöglich, wenn man nicht gleichzeitig die früheren Resultate berücksichtigt, und wenn man die Beurteilung nicht sicherer grundlegen kann. Ich möchte sie deshalb zu einer folgenden Arbeit verschieben, die schon fertig vorliegt und hoffentlich recht bald erscheinen kann.

Ich kann mir jedoch nicht versagen, schon hier auf eine Tatsache zu verweisen, die wir soeben gefunden haben. Durch die Bilanzrechnung ergab sich für das Eisenoxyd sowohl nach der berechneten wie nach der analytischen Zusammensetzung der Nahrung eine starke Retention während der ganzen Untersuchung. Dagegen ergibt die rechnerische Analyse für die Ausscheidung des Eisenoxydes während der Blutung eine starke Vermehrung, während im übrigen Verminderung der Ausscheidung herrschte. Diese vermehrte Ausscheidung ist ja nur eine natürliche Folge von dem Gehalt des Extravasates an Blutfarbstoff, wäre aber durch die Bilanzrechnung nicht nachweisbar gewesen, vielmehr hätte man auf Grund dieser eine Vermehrung der Retention vermuten können. Hiermit hat die neue rechnerische Analyse der Ausscheidungen in geradezu glänzender Weise ihre unendliche Überlegenheit über die Bilanzrechnung erwiesen!

Zum Schluß möchte ich nochmal auf die Kurventafeln aufmerksam machen. Oberhalb der Kurve, die die klinisch beobachteten Anfälle angibt, ist noch die entsprechende Luftdruckkurve nach dem Barographenstreifen der sächsischen Landeswetterwarte in Dresden eingezeichnet. Es läßt sich da ein gewisser Parallelismus der beiden Kurven nicht bestreiten, wenn man auch keine absolute Regelmäßigkeit nachweisen kann. Man fühlt sich versucht doch in Übereinstimmung mit Dr. Lahmanns ursprünglichen Anschauungen dem sinkenden Luftdruck, besonders wenn während des Sinkens kleine aber sehr rasch aufeinander folgende Schwankungen auftreten, für die Auslösung der Anfälle eine gewisse Bedeutung zuzuschreiben. Im allgemeinen finden wir nämlich, daß die Anfälle gerade nach solchen Schwankungen innerhalb etwa 24 Stunden einsetzen oder verschlimmert werden. Andererseits aber geht gerade die Kulmination der Anfälle mit der Kulmination der Barographenkurve konform, und außerdem finden wir häufig, daß die Anfälle erst längere Zeit nach einem sinkenden Luftdruck eintreten, sowie schließlich, daß das Absinken der Anfälle fast stets gerade mit sinkendem Luftdruck eintritt. Genau dieselben Verhältnisse finden wir auch in den früheren Untersuchungen bei W. P. Ich glaube deshalb, daß der sinkende Luftdruck bei rasch aufeinander folgenden Schwankungen vielleicht eine prädisponierende Wirkung ausübt, daß jedoch das Wiederansteigen des Luftdruckes dann für die Auslösung der Anfälle verantwortlich gemacht werden muß.



Wie Dr. Lahmann zu seiner Anschauung vom auslösenden Einfluß des sinkenden Luftdrucks auf die Anfälle gekommen ist, ist ja nicht schwer zu erklären. Es ist ja eine allgemein bekannte Tatsache, daß der sinkende Luftdruck auf die Psyche sehr vieler Kranken einen großen, häufig sogar außerordentlichen Einfluß in verschlechterndem Sinne ausübt. Dieser psychische Einfluß muß doch vernunftgemäß auf irgendwelche physische Vorgänge im Organismus zurückgeführt werden, und da lag ja nichts näher zur Hand, als diese physischen Vorgänge auch für die Entstehung der Anfälle des Hämorrhagikers verantwortlich zu machen. Durch diesen Gedankengang verleitet, hat dann Lahmann übersehen, daß die Anfälle tatsächlich erst beim steigenden Luftdruck einsetzen.

Zu der Auffassung Lahmanns hat vielleicht auch der Gedanke beigetragen, daß der Organismus, der sich stets auf einen gewissen Luftdruck einrichtet und diesem äußeren Drucke einen entsprechenden inneren entgegensetzt, den sinkenden Luftdruck als eine plötzliche Entlastung empfinden müsse, infolgedessen ein gewisser Überdruck im Organismus zum Austritt der Körperflüssigkeiten an den prädisponierten Stellen führen müßte. Wäre diese Anschauung jedoch richtig, so müßten unweigerlich die Anfälle während des sinkenden Luftdrucks auftreten, aber Lahmann macht selbst darauf aufmerksam, daß die Anfälle erst 24 Stunden nach dem sinkenden Luftdruck, also im steigenden Luftdruck auftreten. Eher könnte man eine Erklärung darin suchen, daß der Organismus sich auf den niederen Luftdruck eingestellt hätte und der steigende Luftdruck jetzt auf die Körperflüssigkeiten einen Überdruck ausübte, die zu ihrem Austritt in die Gewebe führte. Dann müßte man aber annehmen, daß die Gewebe in irgendeiner Weise, vielleicht durch verzögerte Akkomodation nicht so stark wie die Körperflüssigkeiten vom Luftdruck beeinflußt würden, welche Annahme jedoch mir etwas phantastisch vorkommt. Die Frage nach dem Zusammenhang zwichen den Luftdruckschwankungen und dem Auftreten der Extravasate beim Hämorrhagiker müssen wir also vorläufig als ungeklärt offen lassen.

Anmerkung: Unter den jetzigen Verhältnissen ist es der Kosten halber unmöglich, die ausführlichen Untersuchungsergebnisse drucken zu lassen. Damit die Arbeit überhaupt veröffentlicht werden konnte, habe ich deshalb die Tabellen auslassen müssen. Wer genauer die einzelnen Daten studieren will, wird deshalb an die Bibliothek der deutschen chemischen Gesellschaft, Berlin, verwiesen, wo die Tabellen deponiert sind.



(Aus dem physiol.-chem. Laboratorium in Dr. Lahmanns Sanatorium, Weißer Hirsch b. Dresden.)

Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel VI.
5. Untersuchung bei Hämophilie.

(Zusammenfassung.)

Von
Ragnar Berg.

In der letzten Arbeit[1]) stellte sich die Notwendigkeit heraus, die bei den vier bisher ausgeführten Untersuchungen erhaltenen Resultate näher zu vergleichen, damit vielleicht gewisse scheinbare Widersprüche erklärt werden könnten. Zum großen Teil beruhen diese Widersprüche vielleicht einfach darauf, daß bei der verwendeten Berechnungsweise nicht immer eindeutige Resultate erhalten werden konnten. Die Schwierigkeit bei der Beurteilung dieser Sachlage geht wohl am besten hervor, wenn wir uns erinnern, daß zur Erzielung unserer Resultate das Vergleichen von vier übereinandergelegten Kurven notwendig war. Ich hatte mich schon lange gefragt, ob dieses Verfahren nicht vereinfacht werden könnte, und glaube jetzt diese Frage bejahend beantworten zu können. Zu dem Zwecke wollen wir die Grundlage der Beurteilung noch einmal gründlich besprechen.

Haben wir mit einer einheitlichen Lösung von nur einem Stoffe zu tun, so ist das spezifische Gewicht der Lösung selbstverständlich abhängig von der in der Einheit gelösten Menge, und ebenso selbstverständlich ist die absolute Menge des gelösten Stoffes von der Menge der vorhandenen Lösung abhängig. Lassen wir durch einen Behälter, der mit einem einheitlichen löslichen Stoffe in genügendem Überschuß gefüllt ist, einen gleichmäßigen Strom eines Lösungsmittels fließen, so wird also das spezifische Gewicht ebensogut wie die gelöste Menge sich stets gleichbleiben. Enthält der Behälter mehrere lösliche Stoffe, so ändert diese Tatsache nichts weiter, als daß die Lösung jetzt mehrere Stoffe enthält; das spezifische Gewicht der Lösung bleibt eine Abhängige von der Summe der einzelnen gelösten Stoffe, wobei jeder einzelne gelöste Stoff in bestimmter Weise zu dem spezifischen Gewicht beiträgt. Ebenso verhält es sich auch mit der Menge der gelösten Stoffe.

[1]) Berg, Zeitschr. f. klin. Med.



Ist die Geschwindigkeit, womit das Lösungsmittel den Behälter durchfließt, groß genug, so daß die Lösung sich nicht mit den betreffenden Stoffen sättigen kann, so ist die Menge der gelösten Stoffe in der Hauptsache von der Zeit des Durchfließens abhängig, d. h. von der Zeit, worunter das Lösungsmittel mit den Stoffen in Berührung bleibt. Ob wir den Flüssigkeitsstrom mäßig verringern oder verstärken ist also ziemlich ohne Einfluß.

Ungefähr so liegen die Verhältnisse beim Harn. Nur passiert da das Lösungsmittel nicht die zu lösenden Stoffe, sondern diese ergießen sich schon gelöst in den Harn, sei es durch einfache Filtration durch das Nierengewebe oder durch sekretorische Tätigkeit der Nierenzellen. Diese Abänderung ändert jedoch nichts an der Tatsache, daß das spezifische Gewicht von der Konzentration der gelösten Stoffe und deren täglich ausgeschiedener Menge wieder von der Harnmenge abhängig ist.

Bei gleichbleibender Lebensweise würden also die Ausscheidungsverhältnisse theoretisch sich stets gleich bleiben. Jede Änderung in der Zusammensetzung des Harnes müßte sich auch in Änderung der Höhe des spezifischen Gewichtes und der Menge der täglichen Harnausscheidung geltend machen, so daß die prozentuale Veränderung in der Zusammensetzung des Harnes normalerweise eine ebensolche Veränderung im spezifischen Gewicht und der Harnmenge bewirken würde, bis ein Ausgleich zwischen Konzentration und Menge stattgefunden hätte. Wenn aber die verhältnismäßigen Veränderungen der ausgeschiedenen Menge eines Stoffes größer als die der Harnmenge, und gleichzeitig die Schwankungen der Konzentration des Stoffes größer als die des spezifischen Gewichtes sind, liegt eine abnorme entschiedene Mehrausscheidung vor. Eine Verringerung der Schwankungen der absoluten ausgeschiedenen Stoffmengen unter die der Harnmenge bei gleichzeitiger Verminderung der Schwankungen in der Konzentration unter die des spezifischen Gewichtes würde umgekehrt eine entschieden verminderte Ausscheidung, eine entschiedene Retention des betreffenden Stoffes bedeuten.

Nicht immer brauchen die Verhältnisse so klar zutage zutreten. Durch verschiedene Umstände können auch Komplikationen eintreten. Alle denkbaren Möglichkeiten werden aber durch folgende Sätze restlos erschöpft:

1. Das spezifische Gewicht ist direkt abhängig von der Konzentration der Harnbestandteile. Also müssen die Veränderungen der Konzentration der Harnbestandteile Δ_K denen des spezifischen Gewichtes Δ_D gleich sein. Normalausscheidung hinsichtlich der Konzentration: $\Delta_K - \Delta_D = 0$.

2. Die Harnmenge ist direkt abhängig von den täglich ausgeführten

Stoffmengen: g pro die. Also müssen die Veränderungen der täglich ausgeführten Stoffmengen Δ_G denen der täglichen Harnmenge Δ_M gleich sein. Normalausscheidung hinsichtlich der täglichen Stoffmenge: $\Delta_G - \Delta_M = 0$.

3. Bei theoretisch normaler Ausscheidung müssen beide vorhergehende Bedingungen erfüllt sein, die Veränderungen der Konzentration müssen denen des spezifischen Gewichtes und die der täglich ausgeführten Stoffmengen denen der täglichen Harnmenge gleich sein. Entschiedene Normalausscheidung: $\Delta_K - \Delta_D = 0$ und $\Delta_G - \Delta_M = 0$, also $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = 0$.

4. Ist die relative Gehaltsveränderung eines Stoffes kleiner als die relative Veränderung des spezifischen Gewichtes ($\Delta_K < \Delta_D$, d. h. die Konzentrationsveränderung eines Stoffes ist verhältnismäßig kleiner als bei den Hauptbestandteilen des Harnes im übrigen), so hat hinsichtlich der Konzentration dieses Stoffes eine Minderausfuhr stattgefunden: $\Delta_K - \Delta_D = -$.

5. Ist dagegen die relative Gehaltsveränderung größer als die des spezifischen Gewichtes ($\Delta_K > \Delta_D$), fand hinsichtlich der Konzentration eine Mehrausfuhr statt: $\Delta_K - \Delta_D = +$.

6. Ist die relative Veränderung in der täglichen Ausfuhrmenge eines Stoffes geringer als die der täglichen Harnmenge ($\Delta_G < \Delta_M$), so hat hinsichtlich der ausgeführten Stoffmenge eine Minderausfuhr stattgefunden: $\Delta_G - \Delta_M = -$.

7. Ist dagegen die relative Veränderung der Stoffmenge größer als die der Harnmenge ($\Delta_G > \Delta_M$), fand hinsichtlich der ausgeführten Stoffmenge eine Mehrausfuhr statt: $\Delta_G - \Delta_M = +$.

8. Ist gleichzeitig die relative Veränderung der Konzentration geringer als die des spezifischen Gewichtes, und die der Stoffmenge geringer als die der Tagesmenge, also $\Delta_K - \Delta_D = -$ und $\Delta_G - \Delta_M = -$, so hat in diesem Stoffe eine entschiedene Minderausfuhr stattgefunden: $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = -$.

9. Ist umgekehrt die relative Konzentrationsveränderung größer als die Änderung im spezifischen Gewicht und gleichzeitig die der Stoffmenge größer als die der Harnmenge, also $\Delta_K - \Delta_D = +$ und $\Delta_G - \Delta_M = +$, hat in diesem Stoffe eine entschiedene Mehrausfuhr stattgefunden: $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = +$.

10. Haben die beiden Summen verschiedene Vorzeichen, können zwei Fälle eintreten:

A. $\Delta_K - \Delta_D -$ bei $\Delta_G - \Delta_M = +$. Dann können drei Möglichkeiten vorauszusehen sein:

a) $(\Delta_K - \Delta_D) < (\Delta_G - \Delta_M)$. Dann hat theoretisch eine Mehrausfuhr stattgehabt, denn $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = +$.



b) $(\Delta_K - \Delta_D) > (\Delta_G - \Delta_M)$: Minderausfuhr, denn wir bekommen dann $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = -$.

c) $(\Delta_K - \Delta_D) = (\Delta_G - \Delta_M)$. In dem Falle ist die Ausscheidung normal, denn die Werte heben sich: $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = 0$.

B. $\Delta_K - \Delta_D = +$ bei $\Delta_G - \Delta_M = -$. Auch dann finden wir drei Möglichkeiten.

a) $(\Delta_K - \Delta_D) < (\Delta_G - \Delta_M)$. Da hat Minderausfuhr stattgefunden, denn die Summe $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M$ wird negativ.

b) Bei $(\Delta_K - \Delta_D) > (\Delta_G - \Delta_M)$, hat umgekehrt eine Mehrausfuhr stattgehabt, denn die Summe $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M$ wird positiv.

c) Ist $(\Delta_K - \Delta_D) = (\Delta_G - \Delta_M)$, war die Ausscheidung wiederum normal, denn die Summen heben sich: $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = 0$.

11. Also können wir überhaupt sagen, daß die Ausscheidung normal war, wenn die Summe der Unterschiede zwischen den relativen Veränderungen der Konzentration und des spezifischen Gewichts bzw. zwischen den relativen Veränderungen der Stoffmenge und der Harnmenge Null wird, also: $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = 0$.

12. Ebenso können wir allgemein sagen, daß eine Minderausfuhr stattgehabt hat, wenn die Summe negativ wird, also $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = -$, und

13. Eine Mehrausfuhr hat stattgefunden, wenn die Summe positiv ausfällt, wir also $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M = +$ finden.

14. Wir brauchen also nur den Unterschied zwischen den relativen Veränderungen der Konzentration und den des spezifischen Gewichtes zu dem Unterschied zwischen den relativen Veränderungen der täglichen Stoffmenge und deren täglicher Harnmenge zu addieren, um eindeutige Retultate zu bekommen und die in den vorhergehenden Arbeiten so störend empfundenen fraglichen Werte zu vermeiden.

Indem wir uns von diesem Satze leiten lassen, wollen wir die Resultate der vier schon früher veröffentlichten Untersuchungen nochmals vornehmen. Vielleicht können wir dann eher zu entscheidenden Resultaten gelangen. Das ganze Zahlenmaterial hier wiederzugeben, ist unnötig; ich muß diesbezüglich auf die früheren Arbeiten verweisen. Neu zu errechnen waren nur die in den betreffenden Arbeiten nicht aufgenommenen Unterschiede zwischen den relativen Veränderungen in Konzentration und im spezifischen Gewicht $(\Delta_K - \Delta_D)$ und den Veränderungen von Tagesstoffmenge und Tagesmenge $(\Delta_G - \Delta_M)$ (Tab. I).



Wollen wir zur Erzielung eindeutiger Resultate jetzt diese Differenzen addieren, so müssen wir uns klar machen, daß, wenn auch die theoretischen Grundlagen noch so entschieden richtig sind, die Praxis doch nicht ebenso entschiedene Werte liefert. Die erhaltenen Summen sind einander nicht immer gleichwertig, was ich zum Teil schon durch die Ausdrucksweise bei der theoretischen Auseinandersetzung hervorgehoben habe. Sind die Vorzeichen der beiden Summen gleich, so haben wir zwar ein entschiedenes, endgültiges richtiges Ergebnis vor uns. Das ist aber nicht der Fall, wenn die Vorzeichen ungleich sind.

Der lebende Organismus ist eben keine automatisch arbeitende Maschine, die stets unter gleichen Bedingungen dieselbe Leistung hervorbringt. Aus unendlich vielen kleinen Einzelheiten können wir ersehen, daß die Arbeit des lebenden Organismus vielmehr etwas stoßweise vor sich zu gehen scheint. Es ist dies ja auch ganz klar, wenn wir bedenken, daß der Organismus sich aus einer unerhört großen Anzahl von Zellen aufbaut, die alle und jede in weiten Grenzen ihr ureigenstes Leben führen, unbeeinflußt von dem übrigen Gesamtorganismus, wenn sie auch mit tausend Fäden daran verknüpft sind. Eine Zelle z. B. schreitet zur Vermehrung, sie teilt sich, ist für diese Zeit unfähig zur Arbeit für das große Ganze, während andere Zellen weiter arbeiten. Wenn weiter aus irgendeiner inneren oder äußeren Ursache z. B. sehr viele Zellen in einem Organ gleichzeitig zur Vermehrung schreiten, so wird dieses Organ anders arbeiten, als wenn die meisten Zellen ihrer gemeinsamen Arbeit obliegen können, usw.

Wer sich je mit Stoffwechseluntersuchungen abgab, wird auch die Beobachtung gemacht haben, daß die Ausscheidungen trotz möglichst genauem Einhalten aller äußeren Bedingungen stets schwankend sind und oft sogar große Verschiedenheit aufweisen können, ohne daß dabei irgendwie anormale Verhältnisse vorliegen. Ganz besonders macht sich in dieser Hinsicht der Einfluß psychischer Verhältnisse geltend, ohne daß wir sie fassen oder diesen Einfluß berechnen können. Wer will erklären, weshalb man bei ganz gleichmäßiger Lebensweise einmal Appetit verspürt, ein anderes Mal gar keinen Hunger hat; weshalb man sich das eine Mal froh und wohlgemut, das andere Mal niedergedrückt und teilnahmslos fühlt. Und niemand wird behaupten können, daß derartige psychische Einflüsse ohne Einwirkung auf den Stoffumsatz bzw. auf die Ausscheidung wären.

Zum Teil werden ja die Wirkungen dieser schwankenden Arbeitsweise des Organismus durch meine Berechnungsweise ausgeschieden, die den Einfluß der rein physikalischen Verhältnisse ausschaltet. Wir müssen aber doch stets mit dem Vorkommen kleiner Schwankungen als einer normalen Erscheinung rechnen, ja wir können es sogar als eine



Ausnahme betrachten, wenn wirklich einmal die theoretisch als richtigen Normalwerte verlangten Zahlen auftreten. Deshalb können wir den niedrigen Werten in meiner Berechnungsweise nur dann Beweiskraft zuerkennen, wenn sie entweder durch Summieren gleicher Vorzeichen entstanden sind oder mit den als entschieden erkannten höheren Werten konform gehen.

In den Tab. 5—8 habe ich nun die Summen $\Delta_K - \Delta_D + \Delta_G - \Delta_M$ aufgeführt und dabei dem eben Gesagten Rechnung getragen, indem ich die durch Addition gleicher Vorzeichen entstandenen entschiedenen Werte durch fette Schrift, und die kleinen, offenbar auf normalen Schwankungen beruhenden um oder unter 10 liegenden Werte durch schräge Schrift als normal, also als belanglos hervorgehoben habe, während die Werte geringerer Entschiedenheit in gewöhnliche Typen gesetzt sind. Da es ja außerdem nicht auf Kleinigkeiten ankommt, habe ich die Dezimalen aus allen Tabellen weggelassen und nur mit ganzen Zahlen gerechnet. Durch dieses Abrunden entsteht dann die Eigentümlichkeit, daß wir bisweilen + oder — Null in den Tabellen vorfinden, wenn eine positive oder negative Zahl kleiner als 0,50 gewesen ist. Zahlenmäßig hat dieses ja nichts zu bedeuten, wohl aber kann für die Beurteilung ein Anhalt durch das Vorzeichen der Null gegeben sein, wenn dieses Vorzeichen mit dem des zweiten Addenden übereinstimmt. Denn dadurch wird eine vielleicht an sich wenig aussagende Zahl zu einem entschiedenen Wert gebracht, die höher bewertet werden muß, als wenn die Vorzeichen verschieden gewesen wären.

Wollen wir jetzt wie früher die Resultate aus diesen Tabellen herausziehen, so müssen wir die Werte zunächst nach ihrer Häufigkeit in der anfallslosen Zeit bzw. in der Extravasatbildung ordnen. Der Übersicht halber habe ich die anfallsfreien Zeiten in den Tab. 5—8 eingerahmt.

In der Untersuchung von W. P. vom 26. IX. bis 17. X. 1909 (Tab. 5) hatte der Patient eine ganz anfallsfreie Zeit vom 4.—7. X.

Während der Versuchszeit W. P. 3. III. bis 4. IV. 1910 (Tab. 6) war der Patient dreimal: 6.—9. III., 12.—29. III. und 2.—4. IV. anfallsfrei.

Beim Versuch W. P. 6. IV. bis 2. V. 1911 (Tab. 7) war der Patient laut Krankenjournal anfallsfrei, während des größten Teiles der Kur: 11.—27. IV. Wir haben jedoch seinerseits analytisch die Zeichen für einen leichten Anfall während 15. und 6. IV. gefunden, welche Zeit wir also als Extravasatbildung rechnen müssen. Weiter fanden wir für die Zeit 18.—20. und 23.—25. IV. eine durch die vorgenommenen Schwitzprozeduren vorgetäuschte allgemeine Retention, weshalb wir



diese beiden Perioden ganz aus der Rechnung lassen müssen. Als anfallsfrei können wir während dieses Versuches demnach nur die Zeiten 11.—14., 17., 21.—22. und 26.—27. IV. bewerten.

In der Untersuchung bei H. S. vom 12. V. bis 29. VI. 1912 waren nur die Zeiten 21.—23. V., 4.—6. und 26.—27. VI. wirklich anfallsfrei. Außerdem haben wir bei dieser Untersuchung die Zeit vom 10.—25. VI., wo die Nierenblutung bestand, gesondert zu beurteilen.

Man könnte ja jetzt geneigt sein, einfach + resp. — für die betreffenden Perioden zusammenzuzählen, um dann etwaige Schlüsse daraus zu ziehen. Ein derartiges Vorgehen wäre jedoch vollkommen falsch. Wir müssen bedenken, daß sowohl während der Attacke als auch, und in noch höherem Grade, während der anfallsfreien Zeit Tage mit normaler Ausscheidung vorkommen können, bei welchen Tagen wir nun als seltenste Glückstreffer tatsächlich den Wert 0 gefunden haben, während sonst eine geringe Mehr- oder Minderausscheidung als durchaus physiologisch normal betrachtet werden muß. Wir müssen diese in den Tab. 5—8 besonders durch schräge Schrift hervorgehobenen Werte deshalb in eine Rubrik für sich als Normalausscheidung gesondert aufzählen und nur stärkere Abweichungen von der Norm als wirkliche Mehr- resp. Minderausscheidung bewerten.

Die Zusammenstellung würde dann die Gestalt von Tab. 9 annehmen.

Da der Organismus, wie schon oft hervorgehoben wurde, keine stets gleichmäßig arbeitende Maschine ist, darf es uns nicht wundern, wenn wir nicht immer ganz eindeutige Werte finden. Es kann sehr wohl einmal eine Tendenz zur Minderausscheidung zu einer Zeit auftreten, wo wir sonst Mehrausscheidung finden, wie man ja auch ohne weiteres aus der Bilanztabelle in der letzten Arbeit entnehmen kann. So können zu Zeiten normaler Ausfuhr hohe Werte für sowohl Mehr- als Minderausscheidung vorkommen, aber sie werden sich bei genügender Ausdehnung der Versuche mehr oder weniger vollständig ausgleichen, und wir werden dann auch häufiger normale Werte vorfinden. Sind aber die Fälle von normaler Ausscheidung verhältnismäßig selten und überwiegen dabei die Fälle mit vergrößerter oder verringerter Ausfuhr, so können wir auch zum mindesten von einer Neigung zur Ausschwemmung oder zur Minderausfuhr sprechen. Solche Fälle habe ich dann in der Tab. 9 durch fette Schrift hervorgehoben. Es ist vielleicht nicht unnötig zu sagen, daß die Resultate im großen Ganzen dieselben geworden wären, wenn wir auch die jetzt als normal gezählten Werte als entschiedene Plus- oder Minuswerte mitgenommen hätten. Wesentliche Abweichungen hätten sich nur bei Neutralschwefel und bei Natron während der anfallsfreien Zeit ergeben, wo wir beim ersteren Mehr-, beim letzteren Minderausscheidung



hätten annehmen müssen, während wir jetzt bei beiden Normalausscheidung annehmen. Aber durch die gesonderte Ausscheidung der Normalwerte hat die ganze Tabelle an Klarheit so wesentlich gewonnen, daß die kleine Mehrarbeit sich wirklich belohnt macht. Außerdem ist, wie schon oben gesagt wurde, die hier gepflogene Trennung logisch weitaus richtiger, und wir haben damit die Beruhigung, daß bei dieser Beurteilungsweise unsere Resultate gleichzeitig klarer, entschiedener und richtiger werden.

Zur Vermeidung ewiger Wiederholungen habe ich auch die Beurteilung selbst in Tabellenform (Tab. 10) ausgedrückt gebracht, und uns bleibt nur noch übrig, einige Erklärungen an die einzelnen Befunde zu knüpfen.

Gesamtstickstoff. Im ersten Augenblick könnte es etwas überraschen, daß der Gesamtstickstoff während der anfallsfreien Zeit eine Neigung zur Ausschwemmung zeigt, während die Gesamtstickstoffausscheidung minus Eiweißstickstoff normal gewesen ist. Die Erklärung hierfür ist darin zu suchen, daß im ersteren Falle alle vier Untersuchungen, im letzteren nur die letzte berücksichtigt worden ist. Bei W. P. haben wir aber bei allen drei Untersuchungen konstatieren können, daß der Patient während der Zeit vor dem Kuraufenthalt stets bedeutend mehr Eiweiß als während der Kur zu sich genommen hat. Infolgedessen war der Eiweißumsatz in der ersten Zeit der Kur bei diesem Patienten durch eine Ausschwemmung angesammelter Stickstoffmengen charakterisiert, die erst bei längerer Kurdauer allmählich aufs Normalniveau zurückging. Bei H. S. dagegen scheint die Eiweißzufuhr auch außerhalb der Kur im allgemeinen nicht viel höher als in der Kur gewesen zu sein, weshalb eine derartige Ausschwemmung nur in der ersten Woche festgestellt werden kann. Da außerdem die Dauer der Untersuchung bei H. S. eine längere war, trat diese Ausschwemmung mehr in den Hintergrund, und der Gesamteindruck wurde eine normale Ausscheidung. Wären die Versuche bei W. P. ebensolang ausgedehnt worden, so hätten wir jedenfalls auch bei ihm endlich eine normale Ausscheidung als überwiegend feststellen können; darauf deutet das stete Absinken der Mehrausscheidung bei dieser Versuchsperson, so daß gegen Ende der Versuche die Ausscheidung in der am längsten dauernden Untersuchung im Jahre 1910 vollkommen normal wurde.

Für die Beurteilung der Verhältnisse während einer Nierenblutung sind wir ganz auf die Untersuchung H. S. angewiesen. Daß in diesem Falle der Gesamtstickstoff eine bedeutende Mehrausfuhr aufweist, ist ja nur selbstverständlich, wenn man die bedeutenden Eiweißmengen bedenkt, die während der Blutung abgeschieden werden. Bemerkenswert ist aber, daß auch beim Absehen vom Eiweißstickstoff

eine wenn auch weit geringere Mehrausscheidung stattgefunden hat. Während der gewöhnlichen Extravasatbildung dagegen war die Ausscheidung vom Gesamt-N bei beiden Personen durchaus normal.

Harnstoff: Die gefundene Mehrausscheidung in der anfallsfreien Zeit hängt offenbar mit der obenerwähnten Ausschwemmung von Stickstoffschlacken zusammen. Bei weiterer Ausdehnung der Untersuchungen bei W. P. wäre diese, wie die Versuche von 1909 und 1910 zeigen, wohl auch normal geworden. Einigermaßen überraschend wirkt der Befund einer verminderten Ausscheidung sowohl in der Nierenblutung als in der Zeit gewöhnlicher Extravasatbildung, obgleich die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs im letzteren Falle normal, im ersteren sogar vermehrt war.

Harnsäure: Während die Ausscheidung in normalen Zeiten Neigung zur Ausschwemmung der retinierten Harnsäure zeigte, war sie sowohl bei der Nierenblutung als bei der gewöhnlichen Extravasatbildung oft sogar sehr stark behindert.

Purinbasenstickstoff: Ganz im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Harnsäure war die Ausscheidung des Purinbasenstickstoffs sowohl in anfallsfreier Zeit als während Extravasatbildungen durchaus normal, obgleich man im letzteren Falle vielleicht eine geringe Neigung zur Mehrausscheidung herauslesen könnte.

Kreatin: Dieser nur bei H. S. verfolgte Stoff zeigte sich ebenfalls durch die Extravasatbildung unbeeinflußt. Dagegen muß festgestellt werden, daß die Kreatinausscheidung an sich während der ganzen Versuchszeit ganz wesentlich gegen die Verhältnisse beim normalen Menschen erhöht war.

Kreatinin: Hier tritt uns zum ersten Male der schon in der vierten Bluterarbeit vermutete Gegensatz zwischen der Ausscheidung während der Nierenblutung und der gewöhnlichen Extravasatbildung entgegen; während die Ausscheidung in den anfallsfreien Zeiten normal war, war sie bei der Blutung vermehrt.

Aminostickstoff: Auch hier finden wir den gleichsinnigen Gegensatz zwischen der Extravasatbildung in den Nieren und in den Gelenken. Außerdem aber können wir während der anfallsfreien Zeit eine Neigung zu verminderter Ausscheidung feststellen.

Reststickstoff: Dieser zeigt während der ganzen Zeit Neigung zur vermehrten Ausscheidung. Dabei können wir jedoch gewisse Unterschiede zwischen den Ausscheidungstendenzen in den verschiedenen Perioden feststellen. Rechnen wir die Häufigkeit der Werte in der Tab. 9 in Prozente um, so herrschte



während der	Mehrausscheidung an	Normalausscheidung an	Minderausscheidung an
anfallsfreien Zeit	64	18	18
Nierenblutung	53	20	27
Extravasatbildung	48	21	31

Tagen vor. Wir finden dann während der Extravasatbildung doch eine Abnahme der Mehrausscheidung zugunsten einer Minderausscheidung, die bei der Nierenblutung weniger scharf ausgesprochen ist, während die Anzahl der normalen Tage sich in allen drei Perioden gleich bleibt. Also auch hier ein gewisser Gegensatz zwischen der Extravasatbildung in den Nieren und den Gelenken!

Phosphorsäure. Während die Ausscheidung in der anfallsfreien Zeit, eigentlich entgegen der stillen Vermutung, die ich beim Anfang meiner Versuche hegte, durchaus normale Tendenzen zeigt, finden wir sowohl bei der Extravasatbildung in den Nieren wie in den Gelenken eine verminderte Ausscheidung. Auf diesen Umstand, der für die Pathologie der hämorrhagischen Diathese von allergrößtem Gewicht ist, werden wir später ausführlich zurückkommen.

Gesamtschwefelsäure. Während die Ausscheidung in der anfallsfreien Zeit eine Neigung zur Verlangsamung zeigt, wird sie bei gewöhnlicher Extravasatbildung entschieden weiter vermindert, dagegen bei der Nierenblutung entschieden schon vermehrt. Also wieder derselbe Gegensatz, wie wir ihn schon oben bei Kreatinin und Aminostickstoff gefunden haben! Da ja die Hauptmenge der Gesamtschwefelsäure aus

präformierter Schwefelsäure besteht, ist es nicht verwunderlich, daß dort dieselben Verhältnisse in verstärktem Maße herrschen.

Esterschwefelsäure. Hier herrschen ganz andere Verhältnisse. In der anfallsfreien Zeit finden wir ausgesprochene Neigung zur Mehrausscheidung, während bei der Extravasatbildung überhaupt umgekehrt wie bei der Phosphorsäure entschiedene Minderausscheidung stattfindet.

Neutralschwefel. Die Sachlage ist dieselbe wie bei der Esterschwefelsäure, nur muß wohl die Ausscheidung in anfallsfreien Zeiten als normal angesehen werden. Die andersliegenden Verhältnisse bei der Esterschwefelsäure und dem Neutralschwefel erklären, weshalb die bei der Gesamtschwefelsäure gefundenen in verstärktem Maße bei der präformierten Schwefelsäure wieder auftreten. Beim

Chlor sowie bei den Basen überhaupt herrscht bei normaler Ausscheidung in der anfallsfreien Zeit während der Extravasatbildung überhaupt stets Minderausscheidung vor. Abweichungen finden wir vor allem bei Kalium, Calcium, Magnesium und Eisen.



Kalium zeigt im Gegensatz zu sämtlichen anderen Basen auch während der Extravasatbildung in den Gelenken normale Ausscheidungsverhältnisse.

Calcium zeigt in der anfallsfreien Zeit eine Neigung zur Retention. Dies dürfen wir wohl so erklären, daß die Ernährung der Patienten vor der Kur im allgemeinen zu kalkarm gewesen ist und während der Kur in dieser Hinsicht, wohl hauptsächlich durch das reichliche Verzehren von Milch und Quark, besser war. Dieser Umstand hat also mit der hämorrhagischen Konstitution nichts zu tun. Daß dann die

Magnesia während der anfallsfreien Zeit umgekehrt Neigung zur Ausschwemmung zeigt, ist eine natürliche Folge der reichlicheren Kalkzufuhr, auf welche ich schon in der vierten Hämophiliearbeit ausführlich eingegangen bin. Auch diese Tatsache hat also mit der Hämorrhagie nichts zu tun.

Eisenoxyd. Auch dieses wird wie der Kalk in der anfallsfreien Zeit retiniert. Man könnte ja, da die Eisenausscheidung nur bei H. S. verfolgt wurde, zu der Annahme geneigt sein, daß infolge der Blutung eine Mehrausfuhr an Eisen stattgefunden hat, die dann zu einem Ersatz des verlorenen Eisens in der anfallsfreien Zeit führen mußte. Da auch tatsächlich beim Eisen während der Blutung im Gegensatz zu dem Verhalten aller anderen Basen eine entschiedene Mehrausfuhr gefunden wurde, hat ja diese Ansicht viel für sich. Sie muß trotzdem abgelehnt werden, denn nur zwei anfallsfreie Tage sind nach der Blutung untersucht worden, und wenn diese auch der Annahme gemäß eine deutliche Retention des Eisens zeigen, können ihre Resultate doch nicht den Ausfall der übrigen 6 anfallsfreien Tage überwiegen. Da auch diese bis auf zwei Retention aufweisen, müssen wir vielmehr annehmen, daß dafür dieselben Ursachen wie beim Kalk, also eine verbesserte Nahrung maßgebend gewesen sein muß, und daß diese Tatsache wieder keinen Zusammenhang mit der hämorrhagischen Konstitution besitzt.

Die Harnreaktion gegen Phenolphthalein bietet wieder den Gegensatz zwischen der Extravasatbildung in den Nieren und im sonstigen Körper: Mehrausscheidung im ersteren, Minderausscheidung im letzteren Falle.

Die Reaktion gegen Lackmus bildet eine Überraschung: ganz entschiedene Mehrausscheidung in anfallsfreier Zeit wie auch während gewöhnlicher Extravasatbildung, während in der Zeit der Nierenblutung die Ausscheidung normal gewesen ist. Wie ich in der vierten Hämophiliearbeit ausgeführt habe, könnte man bei Extravasatbildung folgende Fälle erwarten: Entweder ist die Ausscheidung eines Stoffes während des Anfalles normal, vermehrt oder vermindert. Ist sie so-



wohl in der anfallsfreien Zeit wie während der Extravasatbildung im Organismus normal, so wird sie auch bei der Extravasatbildung in den Nieren normal bleiben. Ist die Ausscheidung bei Extravasatbildung im Organismus vermindert, so wird sie bei der Nierenblutung vermehrt werden, wenn der betreffende Stoff passiv an der Extravasatbildung beteiligt ist, also in das Extravasat übergeht, dagegen vermindert bleiben, wenn der Stoff aktiv, also durch seine Zurückhaltung im Organismus an dem Zustandekommen des Extravasates teilnimmt. Ist endlich die Ausscheidung bei der Bildung des Ergusses im Organismus vermehrt, so müßte sie wiederum auch bei der Nierenblutung vermehrt bleiben, wie wir schon oben beim Reststickstoff gefunden haben, kann aber logisch nicht vermindert werden. Deshalb mutet jetzt dieser Befund geradezu widersinnig an. Und doch ist nichts Unnatürliches darin. Wir müssen uns eben erinnern, daß obenstehende Überlegungen nur für die Ausscheidung bestimmter Stoffe Gültigkeit besitzen, daß aber die Harnreaktion nicht durch einen einzigen Stoff veranlaßt, sondern auf einem äußerst verwickelten Widerspiel der verschiedensten Substanzen beruht und einmal durch das Überwiegen dieser, ein anderes Mal jener Substanz verschieden, aber auch gleichsinnig beeinflußt werden kann.

Dann finden wir nichts Überraschendes mehr in diesem sonst sonderbaren Resultat: Sowohl bei der Nierenblutung als auch in der Zeit der gewöhnlichen Extravasatbildung haben wir eine Minderausscheidung der Basen überhaupt konstatieren können. Daß nicht dann auch die Lackmusreaktion in beiden Fällen vermindert wird, beruht eben auf einem zweiten Faktor, auf der Ausscheidung der Säuren. Wenn in beiden Fällen tatsächlich eine Retention von Basen stattgehabt hat, so wird das in der Lackmusreaktion ersichtliche Resultat doch verschieden ausfallen, je nachdem die Säuren ebenfalls oder gar stärker retiniert oder andererseits ausgeschwemmt wurden. Im ersteren Falle bleibt die relative Ausschwemmung unverändert oder wird gar vergrößert, wie bei der gewöhnlichen Extravasatbildung. Im letzteren muß eine Verminderung der Basenausschwemmung erfolgen, wodurch die Reaktion gegen Lackmus anscheinend normal wird oder gar eine Neigung zur Retention bekommt. Wenn wir also in beiden Fällen eine Retention von Basen als bewiesen annehmen, so hat bei der Extravasatbildung im Organismus eine noch stärkere Retention von sauren Stoffen, gleichgültig ob organische oder unorganische, stattgefunden, weshalb wir da eine scheinbare Mehrausscheidung finden. Diese Stoffe werden wir dann bei der Extravasatbildung in den Nieren entweder in dem Extravasat, also im Harn finden, wodurch eine stark verminderte Lackmusreaktion stattfände, oder

sie verbleiben im Organismus und die Verminderung der Basenausscheidung gibt sich dann in einer Verminderung der Lackmusreaktion kund, wobei zufälligerweise die Säureretention und die Basenminderausfuhr sich in diesem Falle zur Normalausfuhr kompensiert haben.

Die Kongoreaktion ist stets gleich normal geblieben. Für die Nierenblutung bleibt die Erklärung offen, daß die Ausscheidung der organischen und die der unorganischen Ammoniakphosphate sich im entgegengesetzten Sinne verändert und ihre Wirkungen sich damit kompensiert hätten. Unterstützt könnte eine solche Annahme dadurch werden, daß die Tageszahl der vermehrten Aminostickstoffausscheidung genau die gleiche wie die der verminderten Ammoniakausscheidung ist.

Wäre diese Erklärung aber richtig, so müßten wir bei der gewöhnlichen Extravasatbildung entweder die gleichen oder gerade die umgekehrten Verhältnisse bei der Ausscheidung des Aminostickstoffs und des Ammoniaks finden, oder wir müßten, je nachdem in dieser Zeit beide retiniert oder ausgeschwemmt wurden, eine Vermehrung resp. Verminderung der Kongoreaktion finden. Keine von diesen Voraussetzungen trifft zu, weshalb wir annehmen müssen, daß die organischen Ammoniakphosphate ohne Einfluß auf die Extravasatbildung gewesen sind.

Reaktion gegen Methylorange: Hier finden wir bei beiden Formen der Extravasatbildung eine Mehrausscheidung, die wir nur durch eine Mehrausscheidung von anorganischen Phosphaten erklärenkönnen.

Fassen wir jetzt das Ganze zusammen, so haben wir gefunden:

Während der gewöhnlichen Extravasatbildung wurde keine Substanz mehr und in der Nierenblutung weniger ausgeschieden.

Umgekehrt zeigen folgende Stoffe während der Nierenblutung Mehrausscheidung, während der gewöhnlichen Extravasatbildung dagegen mehr oder minder ausgesprochene Minderausscheidung: Gesamtstickstoff, Kreatinin, Aminostickstoff, Gesamt- und präformierte Schwefelsäure, Eisenoxyd und Phenolphthaleinreaktion sowie gegen Lackmus saure Substanzen.

In beiden Fällen zeigten Reststickstoff und Methylorangereaktion Vermehrung, dagegen Harnstoff, Harnsäure, Phosphorsäure, Esterschwefelsäure, Neutralschwefel, Chlor und alle unorganischen Basen außer Eisen Verminderung der Ausfuhr.

Anscheinend ganz unbeeinflußt sind nur Purinbasenstickstoff, Kreatin und die Kongoreaktion.

Als ich 1909 an das Studium der Stoffwechselerscheinungen bei einer so rätselhaften Erkrankung wie der Hämophilie resp. der hämorrhagischen Diathese herantrat, waren, wie sich vielleicht die Leser der ersten Hämophiliearbeit werden erinnern können, meine Hoffnungen auf irgendwelche Aufschlüsse durch die chemische Analyse sehr gering. Die Chemie des Mineralstoffwechsels war ja bis dahin ein absolut unbekanntes Gebiet, und man hat ja allgemein der Ansicht gehuldigt, daß ihr gegenüber den Vorgängen in der organischen physiologischen Chemie nur sehr geringe Bedeutung zukommen könnte. Man vergaß allerdings dabei, daß die Mineralstoffe teils für das Zustandekommen der Reaktionen in vivo absolut notwendig sind, teils auch ebenso notwendige Bausteine für die Eiweißstoffe darstellen. Aber immerhin groß waren die Hoffnungen auf irgendwelche positiven Resultate nicht.

Mit um so größerer Freude können wir dann jetzt am Schluß der Arbeiten konstatieren, daß es uns tatsächlich gelungen ist, eine ganze Reihe höchst interessanter Zusammenhänge zwischen den hämorrhagischen Anfällen und dem Mineralstoffwechsel, wie dem Stoffwechsel überhaupt, aufzudecken. Wir haben prinzipielle Unterschiede in den Ausscheidungsverhältnissen im Normalzustande und während der Anfälle aufdecken können und weiter Unterschiede zwischen der gewöhnlichen Extravasatbildung und der Nierenblutung nachgewiesen; endlich auch festgestellt, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen den gewöhnlichen Extravasatbildungen und der Nierenblutung nicht vorhanden ist, daß vielmehr die letztere einfach als eine durch die Nieren sich nach außen ergießende Extravasatbildung gedeutet werden muß.

Damit ist ja schon eine ganz gewaltige Bereicherung unserer Kenntnisse gewonnen worden. Aber unsere Aufgabe wäre nur halb gelöst, wenn wir beim Feststellen dieser Tatsachen haltmachen wollten, wenn es uns nicht gelänge, auf Grund dieser Tatsachen noch etwas tiefer in das Wesen der Krankheit selbst einzudringen, womöglich gar therapeutische Leitsätze aufzudecken. Die Tatsachen an sich bieten ja noch manches, was bei genauerer Überlegung sicherlich zur weiteren Vertiefung unserer Kenntnisse über die Vorgänge im intermediären Stoffwechsel beim Auftreten der Anfälle beitragen könnte.

Wenn wir im vorhergehenden gefunden haben, daß gewisse Stoffe im Anfall Mehrausscheidung, andere Minderausscheidung aufweisen, so ist damit sehr wenig über ihre Bedeutung für das Zustandekommen der Anfälle gesagt. Höchstens könnten wir den Schluß ziehen, daß die Stoffe mit Mehrausscheidung während des Anfalles im Organismus im Überfluß vorhanden sind oder gebildet werden, aber wir wissen nicht, ob dieser Überfluß als eine Ursache oder eine Folge des Anfalles zu deuten sein wird.



Noch unsicherer werden die Verhältnisse bei den Stoffen mit Minderausscheidung, denn bei diesen kann die Minderausscheidung in zweierlei Weise zustande kommen: Entweder sie gehen ins Extravasat bzw. werden sonst im Organismus zurückgehalten, oder ihre Bildung ist während des Anfalles verlangsamt. Endlich kann bei Mehrausscheidung wie bei Minderausscheidung die Frage aufgeworfen werden, ob die Ursache nicht etwa in einer Niereninsuffizienz zu suchen sein könnte.

Die Beantwortung dieser Fragen hängt in erster Reihe mit davon ab, inwieweit wir unterscheiden können, ob die Minderausscheidung eines Stoffes darauf zurückzuführen sein wird, daß er in das Extravasat wandert, oder ob er sonst im Organismus zurückgehalten worden ist. Diese Entscheidung zu treffen wäre gänzlich unmöglich gewesen, wenn uns der Zufall nicht die Nierenblutung bei der vierten Untersuchung beschert hätte. Wir haben in jener Arbeit schon ausführlich dargelegt, daß es sich hierbei nicht um eine gewöhnliche Blutung gehandelt hat, daß wir vielmehr in diesem Anfall die Bildung eines blutigen Extravasates zu sehen haben, das sich in die Nieren ergossen hat und so in den Harn gekommen ist, statt wie gewöhnlich in der Muskulatur oder in einem Gelenk deponiert zu werden, und wir haben schon des öfteren auf die Bedeutung dieser Tatsache für die Beurteilung der Minderausscheidung gewisser Stoffe hingewiesen. Die Stoffe, die bei gewöhnlicher Extravasatbildung Mehrausscheidung zeigen, werden natürlich durch den Erguß des Extravasates in die Nieren gar nicht in ihren Ausscheidungsverhältnissen berührt werden. Dagegen werden die Stoffe, die bei der gewöhnlichen Extravasatbildung Minderausscheidung zeigen, unverminderte Minderausscheidung aufweisen, wenn sie während des Anfalles sonst im Körper zurückgehalten wurden oder wenn ihre Bildung im Anfall verzögert oder behindert ist, Mehrausscheidung aber, wenn sie im Extravasat enthalten sind.

Danach können wir die Ausscheidungsstoffe in drei große Gruppen teilen:

1. Solche, die in ihren Ausscheidungsverhältnissen durch den Anfall gar nicht berührt werden, also an dem Zustandekommen des Anfalles überhaupt unbeteiligt sind. Hierher gehören anscheinend nur der Purinbasenstickstoff, das Kreatin und die durch die Kongoreaktion faßbaren Stoffe, also mutmaßlich in erster Reihe die Phosphate der organischen Ammoniakabkömmlinge.

2. Solche, die bei der Extravasatbildung in das Extravasat übergehen. Da das Extravasat anscheinend aus einem blutigen Serum besteht, müssen wir darin alle Stoffe



vermuten, die auch normalerweise in diesem vorkommen, d. h. alle von uns bestimmten Stoffe. Trotzdem konnten wir eine Teilnahme an der Bildung des Extravasates nur bei einigen Stoffen mit Sicherheit nachweisen: Gesamtstickstoff, Eiweiß, Kreatinin, Aminostickstoff, gesamte und präformierte Schwefelsäure, Eisenoxyd und gegen Phenolphthalein sowie gegen Lackmus sauer reagierende Substanzen.

3. Endlich Stoffe, die nicht an der Bildung des Extravasates nachweisbaren Anteil genommen haben, aber durch die Anfälle in ihren Ausscheidungsverhältnissen verändert wurden und vielleicht für die Entstehung der Extravasate verantwortlich gemacht werden können. Sie sind wieder in zwei Gruppen zu trennen:

a) Stoffe mit ausgesprochener Neigung zur Mehrausscheidung: Reststickstoff und gegen Methylorange alkalisch reagierende Substanzen, also wohl vorwiegend unorganische Phosphate.

b) Stoffe mit ausgesprochener Neigung zur Minderausscheidung[1]): Harnstoff, Harnsäure, Phosphorsäure, Esterschwefelsäure, Neutralschwefel, Chlor und alle unorganischen Basen außer Eisenoxyd.

Besonders auffallend ist dabei, daß wir, wie gesagt, nicht alle Stoffe ohne Ausnahme im Extravasat haben nachweisen können. Bei den Stoffen der dritten Gruppe ist ja die Erklärung leicht genug: selbstverständlich sind sie auch im Extravasat vorhanden, aber anderweitige Vorgänge im Organismus überwiegen bei diesen Stoffen so stark, daß wir bei ihnen eine ausgesprochene Mehr- oder Minderausscheidung gefunden haben.

Schwerer fällt die Entscheidung bei den wenigen Substanzen der ersten Gruppe. Natürlich sind auch sie an der Extravasatbildung beteiligt, sollten also eigentlich bei gewöhnlicher Extravasatbildung retiniert, bei der Nierenblutung ausgeschwemmt werden. Und wenn das nicht der Fall ist, müßten sie in beiden Fällen entweder ausgesprochene Mehr- oder Minderausscheidung zeigen. Die Annahme, daß

[1]) Es wird vielleicht manchem Leser aufgefallen sein, daß ich in früheren Arbeiten stets von Retention oder Ausschwemmung, in dieser vorzugsweise von Mehr- oder Minderausscheidung gesprochen habe. Die Ursache hierzu ist, daß im Laufe der Arbeit Zweifel aufgestiegen sind, ob tatsächlich immer eine Minderausscheidung wirklich auf eine Retention zurückzuführen sein wird. Besonders bei den organischen oder gemischtorganischen Stoffen könnte die Erklärung auch in einer verminderten Bildung dieser Stoffe im Organismus zu suchen sein, und von Stoffen, die überhaupt nicht vorhanden sind, kann man nicht gut von einer Retention sprechen.



sie während der gewöhnlichen Extravasatbildung ebensoviel Mehrausscheidung wie Retention im Extravasat, umgekehrt während der Nierenblutung ebensoviel im Organismus retiniert wie im Extravasat ausgeschwemmt werden, ist ja eine Absurdität, die gar nicht in Erwägung gezogen werden kann.

Am einfachsten liegen die Verhältnisse beim Purinbasenstickstoff. Bei diesem können wir bei gutem Willen während der gewöhnlichen Extravasatbildung eine Neigung zur Retention herauslesen. Diese Neigung war jedoch so gering, daß sie bei der alten Berechnungsweise nicht nachzuweisen war, weshalb ich die Bestimmung dieses Stoffes im maßgebenden vierten Versuch leider unterlassen habe. Es wäre also wohl möglich gewesen, daß der Purinbasenstickstoff in der Zeit der Nierenblutung eine mehr oder minder ausgesprochene Neigung zur Retention oder zur Mehrausscheidung aufgewiesen hätte. Da die Harnsäure in beiden Anfallsformen eine schwache Neigung zur Minderausscheidung zeigt, können wir wohl mit einiger Sicherheit annehmen, daß das auch bei dem Purinbasenstickstoff der Fall gewesen ist. Ich komme weiter unten darauf zurück; jetzt wollen wir uns damit begnügen, vorläufig auch den Purinbasenstickstoff in die Gruppe 3b zu versetzen.

Schwieriger liegen die Verhältnisse bei dem Kreatin. Auch das Kreatin kommt normalerweise im Serum vor und müßte also, wenn es im übrigen an dem Zustandekommen der Anfälle unbeteiligt ist, während einer größeren Extravasatbildung retiniert, während der Nierenblutung ausgeschwemmt werden. Da Kreatin im Harn normalerweise nicht vorkommt, wäre die Sache ja leicht zu entscheiden gewesen, aber gerade unser Patient schied auch zu normalen Zeiten öfters beträchtliche Kreatinmengen aus, wodurch die Resultate notwendigerweise verdunkelt werden müssen.

Vielleicht können wir zu einem Ziel gelangen, wenn wir die durchschnittliche tägliche Ausscheidungstendenz berücksichtigen: in den 8 anfallsfreien Tagen (Tab. 8) finden wir zusammen ein Plus von 117, also auf den Tag berechnet + 15. Für die 22 Tage der gewöhnlichen Extravasatbildung finden wir einmal — 12 und sonst + 177, also zusammen + 165 oder täglich + 7, und in den 16 Tagen der Nierenblutung in derselben Weise — 31 und + 96, also zusammen + 65 oder täglich + 4. Demnach wäre in der Zeit der Anfälle die Ausschwemmung von Kreatin stets vermindert.

So bleibt noch die Kongoreaktion zu erklären. In den Tagen der Nierenblutung finden wir eine vollkommene normale Ausscheidung. In der Zeit der gewöhnlichen Extravasatbildung könnte man dagegen eine geringe Tendenz zur Verminderung der Ausscheidung herauslesen. Wollen wir dies als Tatsache annehmen, so bleiben noch zwei



Möglichkeiten zur Erklärung offen. Die Zahl der Fälle ist ja nur ganz gering, und das Zustandekommen der normalen Ausscheidung während der Blutung kann auf einem Zufall beruhen. Hätten wir mehr Fälle zur Verfügung gehabt, hätten wir eine Mehrausscheidung oder Minderausscheidung konstatieren müssen. Bei den unorganischen Phosphaten haben wir eine Mehrausscheidung in der Blutungszeit gefunden, bei der Phosphorsäure selbst eine Minderausscheidung. Um die Mehrausscheidung der unorganischen Phosphate aufzuwiegen, müssen wir also für die organischen Phosphate eine entsprechende Minderausscheidung als das Wahrscheinliche annehmen. Demnach wäre auch die Kongoreaktion während der Extravasatbildung überhaupt vermindert.

Bei der Untersuchung von der Bedeutung der verschiedenen Ausscheidungsverhältnisse haben wir also nur noch mit drei Gruppen zu rechnen. Davon umfaßt die größte solche Stoffe, deren Ausscheidung in erster Reihe durch ihr Vorkommen im Extravasate bedingt ist. Normalerweise kommen sie schon alle im Serum vor, und bei der Extravasatbildung gehen sie einfach mit dem Serum in das Extravasat über.

Die zweite Gruppe enthält Stoffe, die bei beiden Arten von Extravasatbildung zur Ausschwemmung neigen: Reststickstoff und unorganische Phosphate, während in der dritten Gruppe die Stoffe im Anfall stets retiniert werden.

Beim Reststickstoff finden wir auch in den anfallsfreien Zeiten eine ausgesprochene Retention. Zur Erklärung dieses Verhaltens stehen uns dann zwei Möglichkeiten zu Gebote. Die eine könnte darin gesucht werden, daß die Ausscheidungen an sich überhaupt stets ziemlich normal wären, daß also die Retention nur durch das sporadische Auftreten abnorm niedriger Werte veranlaßt würde. Diese Möglichkeit liegt besonders in der dritten Untersuchung von W. P. von 1911 vor; ich erinnere an das, was ich in dieser Hinsicht schon in der dritten Hämophiliearbeit ausführlich auseinandergesetzt habe. In jener Untersuchung fanden wir einen abnorm hohen Kreatininwert, der sicher auf einen Analysenfehler zurückgeführt werden mußte. Dadurch entstand an diesem Tage ein Reststickstoffwert, der nur $^1/_{20}$—$^1/_{40}$ vom Normalwerte betrug. (Beim Kreatinin war der Einfluß zehnmal geringer, weshalb der Fehler da gar nicht in Betracht kommt.) Benutzen wir statt der wirklich gefundenen Werte die in der dritten Arbeit vorgeschlagenen, so würde das in der Tab. 7 dreimal — statt + veranlassen. Alle drei dieser Werte sind aber Normalwerte, veranlassen also keine Veränderungen in Tab. 9. Weiter würden noch zwei Pluswerte auf so geringen Wert gebracht werden, daß sie als normal betrachtet werden müßten. Die ganze Änderung der Tab. 9 würde also



in der anfallsfreien Zeit sein: Statt 24 Mehrausscheidung, 8 Normalwerte und 7 Minderausscheidung kämen 22 Mehrausscheidung, 10 Normalwerte und 7 Minderwerte. Endlich würden sich während der Extravasatbildung noch drei Pluswerte in Minuswerte verwandeln, aber sie waren schon als Normalwerte in der Tab. 9 aufgeführt und kämen trotz des veränderten Vorzeichens wieder in dieselbe Rubrik. Also auch eine sehr stark abweichende Zahl wäre auf das Resultat der Tab. 10 gänzlich ohne Einfluß.

Bei W. P. haben wir stets konstatieren können, daß der Patient mit reichlichen Depots von Stickstoffschlacken in die Kur eintrat, während das bei H. S. weniger der Fall war. Vielleicht ist deshalb die scheinbare Ausschwemmung in der Normalzeit eben darauf zurückzuführen? Sehen wir uns die Tab. 6 und 7 (im ersten Versuch wurde der Reststickstoff nicht bestimmt) daraufhin an, so finden wir in der Tat am Anfang des Versuches stets eine ausgesprochene Mehrausscheidung von Reststickstoff. Lassen wir deshalb in diesen Tabellen die erste Hälfte weg und berücksichtigen wir nur die Werte vom 19. III. resp. 17. IV. ab, so werden wir zwar wahrscheinlich immer noch unter dem Einfluß der Ausschwemmung von Stickstoffschlacken stehen, aber doch etwas zuverlässigere Resultate erhalten:

	Mehrausscheidung	Normalausscheidung	Minderausscheidung
In anfallsfreier Zeit	14 (58%)	4 (17%)	6 (25%)
Bei der Nierenblutung	8 (53%)	3 (20%)	4 (27%)
Bei Extravasatbildung	17 (42%)	10 (25%)	13 (33%)

Um die Werte nun vergleichen zu können, habe ich die Häufigkeit auch in Prozenten ausgedrückt.

Auch wenn wir von der Untersuchung H. S. die erste Hälfte weglassen und nur die Werte vom 1. VI. ab berücksichtigen, erhalten wir dasselbe Resultat:

	Mehrausscheidung	Normalausscheidung	Minderausscheidung
In anfallsfreier Zeit	13 (62%)	2 (10%)	6 (28%)
Bei Nierenblutung	8 (53%)	3 (20%)	4 (27%)
Bei Extravasatbildung	11 (42%)	6 (23%)	9 (35%)

In allen drei Fällen bekommen wir wieder ein Vorherrschen der Neigung zur Mehrausscheidung. Dies ist ja nach dem Gesagten nicht weiter verwunderlich, und wir können deshalb zunächst von der anfallsfreien Zeit ganz absehen. Dann ergibt sich doch ein deutlicher Unterschied zwischen der Extravasatbildung in den Nieren und der im Organismus. Dieser Unterschied ist übrigens auch schon in der Tab. 9, wenn auch nicht so deutlich, enthalten:



	Mehr-ausscheidung	Normal-ausscheidung	Minder-ausscheidung
Bei Nierenblutung	8 (53%)	3 (20%)	4 (27%)
Bei Extravasatbildung	25 (48%)	11 (21%)	16 (31%)

Der Unterschied besteht eben darin, daß in der Zeit der Nierenblutung die Neigung zur Ausschwemmung stärker als bei gewöhnlicher Extravasatbildung ausgeprägt war. Das bedeutet, wenn wir die Tatsache berücksichtigen, daß im Organismus Depots von Stickstoffschlacken bis in die letzten Tage der Versuche nachweisbar waren, also das allgemeine Niveau der Werte stets sank, daß während der Nierenblutung eine geringe Neigung zur Mehrausfuhr, während der Extravasatbildung dagegen zur Minderausfuhr vorhanden war. Dann gehört der Reststickstoff zu den passiv an der Extravasatbildung beteiligten Stoffen, zur ersten Gruppe.

Genau so liegt es auch bei den durch die Methylorangereaktion angedeuteten Ausscheidungsverhältnissen der organischen Phosphate:

	Mehr-ausscheidung	Normal-ausscheidung	Minder-ausscheidung
In anfallsfreier Zeit	3 (37%)	4 (50%)	1 (13%)
Bei Nierenblutung	12 (75%)	3 (19%)	1 (6%)
Bei Extravasatbildung	11 (50%)	4 (17%)	7 (33%)

Auch hier sehen wir einen Unterschied zwischen der Zeit der Nierenblutung und der der gewöhnlichen Extravasatbildung und zwar derselben Art wie bei dem Reststickstoff. Aber bei der Methylorangereaktion können wir dies noch genauer nachweisen. Die gewöhnliche Bilanzrechnung hatte in der vierten Bluterarbeit die Wahrscheinlichkeit einer negativen Bilanz im Anfang des Versuches ergeben, wohl auf frühere allzu reichliche Zufuhr von cerealienhaltigen Nahrungsmitteln zurückzuführen. Wenn wir deshalb wie vorhin von der ersten Hälfte der Untersuchung absehen und nur die Zeit vom 1. VI. berücksichtigen, bekommen wir folgende Werte:

	Mehr-ausscheidung	Normal-ausscheidung	Minder-ausscheidung
In anfallsfreier Zeit	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
Bei Nierenblutung	12 (75%)	3 (19%)	1 (6%)
Bei Extravasatbildung	2 (25%)	3 (37%)	3 (38%)

Wir sehen dann klar, daß unsere Überlegung richtig gewesen ist: in der anfallsfreien Zeit vorherrschende Normalausscheidung, bei der Nierenblutung starke Ausschwemmung und bei gewöhnlicher Extravasatbildung Retention. Also auch die unorganischen Phosphate sind passiv an der Extravasatbildung beteiligt, gehören demnach zur ersten Gruppe.



Im Zusammenhang hiermit muß darauf hingewiesen werden, daß wir schon ähnliche, wenn auch klarere Verhältnisse beim Gesamtstickstoff vorgefunden haben. Auch da haben wir festgestellt, daß zu Anfang der Kur stets ein Defizit auftrat, das auf die veränderte Kost zurückzuführen ist und gegen Ende der Kur verschwindet. Eine Ausnahme bildete H. S., wo das Anfangsdefizit so gering war, daß es durch den späteren Ansatz ganz ausgeglichen wurde, weshalb wir in Tab. 10 beim Gesamtstickstoff minus Eiweißstickstoff, wo nur diese Untersuchung berücksichtigt ist, in der anfallsfreien Zeit Normalausscheidung, beim totalen Gesamtstickstoff aber, wo auch zwei Untersuchungen von W. P. mitsprechen, in der anfallsfreien Zeit Mehrausscheidung finden. Sowohl bei W. P. als auch bei H. S. ist dann in der Zeit gewöhnlicher Extravasatbildung ebenfalls Normalausscheidung festgestellt worden. Da aber in der Zeit der Nierenblutung, auch nach Abzug des Eiweißstickstoffes. eine entschiedene Mehrausscheidung stattgefunden hat, bedeutet die Normalausscheidung in der Zeit der Extravasatbildung im Verhältnis zu der Blutungszeit eine Retention von Gesamtstickstoff.

Damit ist die zweite Gruppe verschwunden, und es ist uns jetzt also gelungen, alle irgendwie abweichenden Fälle auf eine von zwei Hauptgruppen zu verteilen, und außer der Gruppe der an der Extravasatbildung passiv teilnehmenden Substanzen haben wir nur noch die bisherige 3b, jetzt also zweite Gruppe Stoffe zu betrachten, die im Anfall stets Minderausscheidung aufweisen: Harnstoff, Harnsäure, Purinbasenstickstoff, Kreatin, Phosphorsäure, Esterschwefelsäure, Neutralschwefel, Chlor, alle unorganischen Basen außer Eisen sowie die gegen Kongo alkalischen Substanzen, die wohl vorwiegend aus organischen Phosphaten bestehen, wenn auch die unorganischen selbstverständlich mit daran beteiligt sind.

Um die Bedeutung der Zurückhaltung dieser Stoffe klarer zu machen, möchte ich nochmals auf die Ausscheidungsverhältnisse beim Gesamtstickstoff zurückkommen. Wir haben eben oben konstatiert, daß nicht nur der Totalstickstoff, sondern auch der Gesamtstickstoff nach Abzug des Eiweißstickstoffs während der Nierenblutung eine ausgesprochene Mehrausscheidung aufweist, sowie daß bei beiden Rubriken während der gewöhnlichen Extravasatbildung die Ausscheidungsverhältnisse durchaus normal sind. Daraus können wir zunächst schließen, daß das Extravasat außer Eiweiß noch andere stickstoffhaltige Verbindungen enthalten muß. Es ist dies ja nur selbstverständlich, da auch das Blutserum außer Eiweiß eine Menge anderer Stickstoffsubstanzen enthält.

Weiter aber müssen wir annehmen, daß es sich dabei um Stoffe des intermediären Stoffwechsels handelt, die normalerweise nicht im



Harn erscheinen, sondern im Organismus verbleiben und dort weiterverarbeitet werden. Denn wenn es sich um gewöhnliche harnfähige oder richtige harnreife Stoffe handelte, so müßten diese bei der gewöhnlichen Extravasatbildung, wo sie sich statt im Harn in den Extravasaten ansammeln würden, eine ausgesprochene Retention zeigen. Das ist nicht der Fall, die Ausscheidung bei der Extravasatbildung im Organismus ist vielmehr durchaus normal. Also kann es sich nur um nicht harnreife, intermediäre Stoffwechselprodukte handeln, und wir dürfen bei ihnen nicht von einer Retention, sondern nur von einem Nichterscheinen im Harn sprechen.

Wenn jetzt Harnstoff, Harnsäure, Purinbasenstickstoff und Kreatin bei der Blutung Neigung zur Minderausscheidung und nur Kreatinin und Aminostickstoff ausgesprochene Neigung zur Mehrausscheidung zeigen, trotzdem aber der eiweißfreie Gesamtstickstoff ausgesprochene Ausschwemmung aufweist, so muß die Menge dieser intermediären Stoffwechselprodukte recht beträchtlich sein.

Da wir bei allen anderen stickstoffhaltigen Stoffen entschiedene Mehr- oder Minderausscheidung festgestellt haben, kann es sich nur noch um die Stoffe handeln, die ihrer Natur nach unbekannt von uns als Reststickstoff zusammengefaßt werden. Wenn wir also auch nicht sagen können, um welche chemischen Verbindungen es sich handelt, können wir jedoch hieraus schließen, daß sie zwei prinzipiell verschiedene Stoffklassen umfassen muß: normalerweise harnfähige Stoffwechselschlacken und normalerweise nicht harnfähige intermediäre Stoffwechselprodukte.

Dann sind wir uns auch klar, weshalb die Deutung des Befundes beim Reststickstoff so große Schwierigkeiten bot und trotz aller Mühe nicht wie bei den anderen irgendwie zweifelhaften Stoffen doch schließlich zu einem ausgesprochenen Resultat führte. Bei W. P. haben wir ja durchgängig eine starke Mehrausfuhr von Reststickstoff gefunden, die als Folge der viel stickstoffreicheren Ernährung in der kurfreien Zeit gedeutet werden muß. Bei H. S. war das infolge seiner fast vegetarischen Lebensweise nicht der Fall. Wollen wir also möglichst klar sehen, so dürfen wir nur die Verhältnisse bei H. S. in Betracht ziehen und bekommen dann folgendes Resultat:

	Mehr-ausscheidung	Normal-ausscheidung	Minder-ausscheidung
In anfallsfreier Zeit	5 (62%)	2 (25%)	1 (13%)
Bei Nierenblutung	8 (53%)	3 (20%)	4 (27%)
Bei Extravasatbildung	9 (41%)	6 (27%)	7 (32%)

Bei H. S., wo wir mit reineren Verhältnissen zu tun haben, finden wir also auch bei dem Reststickstoff die geforderte



vollkommene Übereinstimmung mit den Ausscheidungsverhältnissen beim eiweißfreien Gesamtstickstoff: vermehrte Ausscheidung bei der Extravasatbildung in den Nieren, aber vollkommen normale Ausscheidung bei der Extravasatbildung im Organismus! Ein Beweis, daß unsere Überlegungen sowohl jetzt wie weiter oben (S. 350) richtig gewesen sein müssen!

Ziehen wir die absolute Tagesausscheidung in Betracht, so schied H. S. in der anfallsfreien Zeit 7,5541 g Reststickstoff in 8 Tagen, während der Blutung 21,7149 g in 16 Tagen und bei Extravasatbildung 16,4384 g in 25 Tagen aus, entsprechend einer täglichen Durchschnittsausscheidung von 0,94 g während der anfallsfreien Zeit, 1,36 g während der Nierenblutung und 0,75 g Reststickstoff bei der Extravasatbildung. Die Abscheidung des Extravasates durch die Nieren bedingte also eine fast doppelt so große Reststickstoffausscheidung wie bei der Extravasatbildung im Organismus.

Der Reststickstoffgehalt des Blutes ist eigentlich sehr gering und wird gewöhnlich zu 0,036 g in 100 g Serum angenommen. Dabei enthält aber dieser Reststickstoff im Gegensatz zu unserem bei dem Harn gebrauchten Begriff alle nicht eiweißartigen Stoffe, also auch die im Harn besonders bestimmten: Kreatin, Kreatinin, Harnstoff, Aminosäuren, Purinbasen, Harnsäure und Ammoniak. Wollen wir den Blutreststickstoff mit dem im Harn vergleichen, so müssen wir erst diese Stoffe abziehen. Der Durchschnittsgehalt des Serums beträgt nun an:

Aminostickstoff	etwa	0,010 g	
Harnstoff	„	0,013 „	
Kreatin	„	0,007 „	
Kreatinin	„	0,001 „	
Ammoniak	„	0,001 „	und an
Harnsäure	„	0,001 „	
zusammen	etwa	0,033 g	in 100 g

Serum, so daß für den wirklichen Reststickstoff nur noch etwa 0,003 g in 100 g übrigbleiben.

Die durchschnittliche Eiweißausscheidung durch die Nieren während der Nierenblutung betrug 23,87 g täglich. Rechnen wir den Durchschnittsgehalt des Blutserums zu 6,9% Eiweiß, würde dies einer täglichen Ausscheidung von rund 320 g Serum, entsprechend einer Ausscheidung von 0,0096 g Reststickstoff gleichkommen. Die Mehrausscheidung während der Blutung betrug aber durchschnittlich 0,61 g Reststickstoff täglich, die wir auf den Gehalt des Extravasates an Reststickstoff zurückführen müssen. Daraus ergibt sich mit größter Deutlichkeit, daß es unangebracht ist, von einer

Extravasatbildung im strengen Sinne des Wortes zu sprechen, die sich ergießende Flüssigkeit muß vielmehr als ein Transsudat aufgefaßt werden, ein mehr oder minder stark verändertes Serum.

Wie diese Veränderungen im Serum, wenn die Ausscheidung nicht einfach durch Gefäßruptur entsteht, zustandekommen, darüber könnten wir drei verschiedene Vermutungen aufstellen. Zunächst könnte es sich wie bei anderer Transsudatbildung um einen entzündlichen Prozeß handeln, bei dem die Ausscheidung des Serums von den Körperzellen oder von den Leukocyten oder von beiden Zellenarten gemeinsam besorgt wird. Weiter kann die Ergießung infolge eigentümlicher, zeitweiser Durchlässigkeit der Gefäßwandungen stattgefunden haben, in welchem Falle die Veränderung schon im Blutserum vorhanden sein muß und sich dann entweder durch plötzliches Auftreten von Zersetzungen im Organismus oder durch eine verlangsamte Verbrennung der schon bei dem intermediären Stoffwechsel normal in geringen Mengen auftretenden, noch nicht harnfähigen Abfallprodukte erklären lassen muß.

Jeder, der die Gelenk- und anderen Ergüsse beim Bluter hat beobachten können, wird ohne weiteres die Annahme von entzündlichen Prozessen dabei ablehnen. Alle Anzeichen einer Entzündung fehlen, und das macht ja gerade die ganze Erscheinung so rätselhaft. So bleibt nur die schon in der ersten Bluterarbeit erwähnte Annahme übrig, daß die Gewebe oder Gefäßwandungen zeitweise eine ungewöhnliche Durchlässigkeit aufweisen.

Dies ist jedoch nicht ganz zutreffend ausgedrückt. Denn wir können unmöglich annehmen, daß heute die Gewebe im Kniegelenk plötzlich durchlässig werden, um morgen wieder ihre normale osmotische Resistenz anzunehmen, während dafür ebenso unmotiviert vielleicht die Gewebe im Schultergelenke durchlässig werden, die dann in wenigen Tagen ebenfalls wieder normal werden. Viel näher liegt dann die Annahme, daß sich im Blut Stoffe ansammeln, die — sei es durch erhöhten osmotischen Druck oder durch Reizung der Gewebe in chemischer Hinsicht — eine temporäre Durchlässigkeit der Gewebe bewirken. Mit dem Wiederverschwinden dieser Stoffe würde dann auch die Durchlässigkeit der Gewebe wieder normal werden. Etwas Ähnliches haben wir ja in der vierten Bluterarbeit schon bei der Besprechung der Ausscheidungsverhältnisse des Kreatins nachweisen können: abnorme Salzgaben erzwingen eine Durchlässigkeit der Nieren für Kreatin, die normalerweise gar nicht vorhanden ist, und solche Beispiele ließen sich ja noch viele anführen.

Daß die Blutzusammensetzung des Bluters irgendwie abnorm sein muß, geht ja schon aus der Tatsache der verzögerten Blutgerinnung



hervor, wie ich in der Einleitung zu der ersten Hämophiliearbeit ausführlich dargelegt habe. Dabei genügt offenbar die Annahme der veränderten Verteilung des Gerinnungsenzyms allein nicht, denn wenn dadurch auch die Gerinnungsverzögerung erklärt wird, wird damit nichts über das Zustandekommen der Ergüsse in den Geweben gesagt oder erklärt. Dafür haben wir schon oben darauf hingewiesen, daß die Zusammensetzung des Blutserums schon zeitweise abnorm sein muß, weil sonst die Ausscheidung eines so abnormen Serums ohne entzündliche Prozesse kaum denkbar sein wird. Das erhöht die Wahrscheinlichkeit, daß die zeitweise Durchlässigkeit der Gewebe und damit das Zustandekommen der Ergüsse auf zeitweise abnorme Zusammensetzung des Serums zurückzuführen sein muß.

Für die Entstehung einer solchen fehlerhaften Zusammensetzung des Serums haben wir schon oben die beiden Möglichkeiten angegeben; entweder plötzlich so stark auftretender spontaner Zerfall von Körpersubstanz, daß die Abfallprodukte nicht in gewohnter Weise aufgearbeitet werden können, oder ein zeitweise herabgesetztes Oxydationsvermögen seitens des Organismus.

Welches wir annehmen wollen, bleibt für das Resultat gleichgültig, denn der Effekt ist in beiden Fällen derselbe: Überschwemmung des Organismus mit stickstoffhaltigen und sauren Schlacken, die notwendigerweise bei ihrem Verbleiben im Organismus dann auch Basen zur Absättigung zurückhalten müssen. Das Entstehen der Ergüsse erscheint dann geradezu als eine Selbsthilfe des Organismus gegen die Ansammlung von Stoffen, die jedenfalls für das gesamte Funktionieren des Organismus nicht gleichgültig sein können.

Die Eiweißkörper, die wichtigsten Bausteine unseres Organismus, bestehen bekanntlich aus den vier Grundstoffen alles organischen Lebens: Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff, zu welchen sich als besonders charakteristisch für diese Klasse der organischen Verbindungen noch Schwefel hinzugesellt. Es herrscht ja eine unendliche Mannigfaltigkeit unter den Eiweißkörpern, die in erster Reihe durch die Vierwertigkeit des Kohlenstoffatoms und durch dessen Fähigkeit, in fast unbegrenztem Grade sich mit sich selbst in den verschiedensten Verkettungen zu verbinden, erklärbar ist, in geringerem Grade auch auf den ähnlichen Eigenschaften des dreiwertigen Stickstoffatoms beruht. Trotz dieser Mannigfaltigkeit der Eiweißstoffe ist ihre Zusammensetzung doch in ziemlich engen Grenzen dieselbe; die gefundenen Werte liegen innerhalb folgender Grenzen:



C 51,5—53,5%, O 21,5—24,0%, N 15,0—16,7%, H 6,5—7,3% und S 0,5—2,3%.

Durch den Eintritt eines sechsten Elementes, des Phosphors, entsteht eine besondere Klasse eiweißartiger Körper, die Nucleinstoffe, die im Organismus ihrem Namen gemäß nur in den Zellkernen gefunden werden und also im Organismus nur in verhältnismäßig geringen Mengen, am meisten noch in den Drüsen, vorkommen. Sie sind in ihrer Zusammensetzung viel größeren Schwankungen ausgesetzt; die Grenzen dürften ungefähr sein: C 42,4—51,4%, O 19,5—26,0%, N 14,0—17,9%, H 5,6—7,3%, S 0,3—1,3% und P 0,1—5,2%. Immerhin ist die Zugehörigkeit zu den Eiweißstoffen noch unverkennbar, ob auch durch eine Vermehrung des Sauerstoffgehaltes und den Eintritt von Phosphor natürlicherweise Verschiebungen bei den einzelnen Elementen eingetreten sein müssen.

Was wird nun entstehen, wenn diese Körper bei mangelhafter Oxydation zerlegt werden? C, O, N und etwas H geben teils aminhaltige organische Säuren, teils Purinabkömmlinge und wenig Stickstoffbasen und Ammoniak, endlich auch stickstoffreie organische Säuren und geringe Mengen Kohlenhydrate. Aus dem Schwefel entsteht vor allem Schwefelsäure, dann auch gepaarte Schwefelsäuren und organische Schwefelverbindungen, die teils saurer, teils basischer Natur sein können. Aus dem Phosphor entsteht wohl in weitaus größter Menge unorganische Phosphorsäure, wenn auch das Auftreten von Pyrophosphorsäure und Hypophosphiten nicht ausgeschlossen ist.

Wie wir sehen, sind die Zersetzungsprodukte in weit überwiegender Menge saurer Natur. Wenn auch eine geringe Menge dieser Säuren durch die gleichzeitig entstehenden organischen Basen und das Ammoniak abgesättigt werden können, muß doch der weitaus größte Teil durch unorganische Basen neutralisiert werden, wenn der Organismus nicht sofort dem Säure-, also dem Erstickungstode erliegen soll.

Nun enthalten die Eiweißstoffe alle nicht unerhebliche Mengen Metalle in organischer Bindung (einzelne Nucleoproteide enthalten bis fast 10% Asche!), aber die beim Zerfall des Eiweißes freiwerdenden Metalle genügen doch nicht, um alle entstehenden sauren Stoffe zu neutralisieren, sondern auch sonst im Körper vorhandene unorganische Basen müssen zu diesem Zwecke mit herangezogen werden.

Wir haben ja schon nachweisen können, daß das Transsudat beim Entstehen der Ergüsse durchaus nicht der Zusammensetzung des normalen Serums entspricht, daß vielmehr in dieser Flüssigkeit gerade die Stoffe, die wir als dem Organismus schädlich betrachten müssen, also die unvollkommen verbrannten Abbauprodukte, sich ganz besonders reichlich ansammeln. So erklärt sich dann ohne weiteres die Zurückhaltung der meisten Stoffwechselprodukte bei der gewöhnlichen

Extravasatbildung und ihre Ausschwemmung bei der Nierenblutung. Nur die in beiden Fällen anscheinend retinierten Stoffe verlangen noch eine Aufklärung.

Zunächst können wir wohl das Kreatin als eine auch bei normalen gesunden Menschen retinierte, also gar nicht im Harn erscheinende Substanz ganz aus unseren Betrachtungen ausscheiden, weil dessen allgemeines Zurückhalten normal ist.

Harnstoff, Purinbasenstickstoff, Esterschwefelsäure und Neutralschwefel sind Produkte des normalen oxydativen Abbaus der gewöhnlichen Eiweißstoffe, während Harnsäure, Phosphorsäure und gegen Kongo alkalische Stoffe ebensolche Produkte der Nucleinstoffe darstellen. Ihre Minderausscheidung während der Anfälle deutet also auf eine verminderte Oxydation im Organismus!

Damit sind auch die oben gestellten Alternativen entschieden.

Es ist durchaus nicht unwahrscheinlich, daß im Organismus Stöße von explosivartig auftretenden spontanen Zersetzungen vorkommen können, deren Ursachen uns ganz verborgen sind. Im Laufe meiner vielen und ausgedehnten Stoffwechseluntersuchungen bei gesunden wie bei kranken Personen sind mir Anzeichen solcher Zersetzungen gar nicht so selten aufgefallen und haben ganz wesentlich dazu beigetragen, bei mir den Eindruck zu befestigen, daß die Lebenserscheinungen sich überhaupt nicht immer gleichförmig abspielen, vielmehr etwas Stoßweises, um nicht den leicht mißverstandenen Ausdruck Periodisches zu gebrauchen, aufweisen. Als allgemeines Kennzeichen derartiger Stöße von spontanen Zersetzungserscheinungen glaube ich jedoch das Auftreten von Acetonkörpern im Harn bezeichnen zu können. Diese habe ich aber bei den Hämophilieuntersuchungen nicht nachweisen können.

Damit soll durchaus nicht gesagt sein, daß nicht auch derartige Zerfallserscheinungen beim Zustandekommen der hämorrhagischen Anfälle eine Rolle mitspielen können. Aber nach unseren bisherigen Befunden scheinen sie mir jedenfalls nicht die Hauptrolle zu spielen; die Hauptursache haben wir vielmehr zweifellos in einem zeitweisen Versagen der oxydativen Fähigkeiten des Organismus zu suchen.

Daß Harnstoff in den Anfällen eine Minderausscheidung aufweist, beruht wohl nicht oder sicher weniger darauf, daß dieser Stoff im Organismus retiniert wird, sondern



auf einer überhaupt verminderten Bildung von Harnstoff im Organismus. Daß es sich so verhält, geht ja ohne weiteres aus der vermehrten Bildung von anderen stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukten, besonders Ammoniak und Aminokörpern, hervor, die ja nur auf Kosten der Harnstoffbildung stattfinden kann.

Bei der Harnsäure kann man sich ebenfalls eine überhaupt verminderte Entstehung denken, hier aber, weil die Oxydation nicht weit genug fortgeschritten sein wird, und dasselbe ist vielleicht auch bei den Purinbasen der Fall.

Dieselbe Ursache wird wohl auch der Minderausfuhr von Schwefelverbindungen zugrunde liegen und kann auch für die verminderte Ausfuhr von Phosphorsäure gelten, womit auch die verringerte Ausscheidung von organischen Phosphaten, also die verringerte Kongoreaktion, erklärt wird.

Es bleibt uns noch übrig, der Ursache zur Retention der unorganischen Basen während der Anfälle nachzugehen. Ich muß dann daran erinnern, daß die weitaus meisten Produkte des Eiweißzerfalles saurer Natur sind, und daß diese durch unorganische Basen abgesättigt werden müssen, wenn nicht der ganze Organismus dem Erstickungstode verfallen soll. Einen Teil dieser Stoffe, besonders die physiologisch durchaus nicht indifferenten Aminosäuren, haben wir schon in dem Extravasat angehäuft gefunden, aber es wäre wohl ein großer Irrtum, wenn man annehmen wollte, daß die Eliminierung der sauren Stoffe auf diesem Wege vollständig und quantitativ verlaufen sei. Ganz besonders gilt dies für die physiologisch wie physikalisch ziemlich indifferenten Salze der keinen Stickstoff enthaltenden organischen Säuren.

Ein großer Teil dieser stickstofffreien organischen Salze, sicher aber auch ein Teil der Salze der Aminosäuren, werden in den Körperflüssigkeiten verbleiben und damit eine gewisse Menge Basen festhalten, die sonst der Ausfuhr durch die Nieren verfallen wären. Dann könnte man logisch auch beim Nachlassen des Anfalles, in der Besserung eine vermehrte Ausscheidung der bei der Oxydation der organischen Salze freigewordenen unorganischen Basen erwarten, vorausgesetzt, daß der Organismus nicht überhaupt an Basenmangel litt.

Das war nun aber in allen Fällen bei W. P. der Fall, weshalb diese Untersuchungen zur Entscheidung dieser Frage als ungeeignet ausscheiden müssen. Bei H. S. haben wir dagegen die Gewißheit, daß seine Diät auch im gewöhnlichen Leben ziemlich vernünftig gewesen ist, wenn sie auch wohl zu kalkarm war. In den Resultaten dieser



Untersuchung müßten wir also wenigstens bei den beiden ersten Tagen der anfallsfreien Zeit eine Tendenz zur Mehrausscheidung der Basen finden. Das ist auch der Fall, denn zählen wir in dieser Weise die Resultate aus der Tab. 8 zusammen, bekommen wir für K_2O +20, für Na_2O +74, für MgO +113 und für Mn_2O_3 +72. Nur der Kalk macht gemäß der gemachten Voraussetzung eine Ausnahme: −50.

Im Zusammenhange damit möchte ich in Parenthese auf die Verhältnisse bei Kalk und Magnesia überhaupt während dieser Untersuchungen in aller Kürze hinweisen. Ich habe schon hervorgehoben, wie schwer es in unseren großstädtischen Verhältnissen hält, eine Nahrung zusammenzustellen, die auch hinsichtlich Kalk und Magnesia allen Ansprüchen genügt. In weitaus den meisten Fällen enthält unsere Nahrung relativ zuviel Magnesia und zuwenig Kalk, und wenn die Magnesia auch nicht den Kalk in seinen physiologischen Funktionen ersetzen kann, muß sie doch als Base bei Salzbildungen einspringen, wo offenbar Kalk erwünschter wäre; so ganz besonders bei der Ausfuhr der Phosphorsäure. Werden diese Verhältnisse in der Nahrungszufuhr gebessert, so erfolgt eine Retention von Kalk bei gleichzeitiger Ausschwemmung von Magnesia.

Dementsprechend finden wir oben, daß wenn auch andere Basen in der Besserung ausgeschwemmt werden, doch Kalk retiniert wird. Bei W. P., wo ja allgemeiner Basenmangel herrschte, erhalten wir in der entsprechenden Besserungszeit die Werte: K_2O −47, Na_2O −126, CaO −39, aber MgO +150! Also obgleich bei den beiden Hauptbasen die Verhältnisse genau umgekehrt liegen, bleiben die Ausscheidungsverhältnisse bei Kalk und Magnesia dieselben wie bei H. S.

Die Retention der Basen im Anfall ist also die notwendige Folge der infolge ungenügender Oxydation im Organismus stattfindenden Säurebildung und geht bei der Besserung der Oxydationsverhältnisse in Ausschwemmung über, wenn dem Organismus überhaupt genügend Basen zur Verfügung stehen.

Endergebnis.

Das Geschehen in der Natur wird anscheinend nur von einer ziemlich geringen Anzahl Gesetzmäßigkeiten geleitet, und dies gilt nicht weniger für die organische als für die unorganische Welt. Wenn trotzdem die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen uns zu erdrücken droht und wir von der Vielseitigkeit der Vorgänge im organischen Leben erst recht verwirrt werden, so ist das wohl auf eine Vermehrung weniger der leitenden Gesetze als der geleiteten Erscheinungen zurückzuführen. Das erste Kennzeichen für die Wahrscheinlichkeit einer

biologischen Erklärung muß deshalb stets ihre Einfachheit sein. Die Erklärung, die mit Hilfe von möglichst wenigen Annahmen möglichst viele der gegebenen Erscheinungen gleichzeitig möglichst restlos erklärt, wird deshalb auch immer die wahrscheinlichste sein.

Dann können wir auch sagen, daß die eben entwickelte Erklärung einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit besitzt, denn sie erklärt mit einer einzigen, durchaus wahrscheinlichen Annahme restlos alle beobachteten Erscheinungen beim Zustandekommen wie beim Entstehen der hämorrhagischen Anfälle. Kurz zusammengefaßt lägen die Verhältnisse dann in folgender Weise.

Die Fähigkeit des hämorrhagischen Organismus, die im Laufe des Stoffwechsels entstehenden Stoffe zu oxydieren, ist offenbar an sich schon beschränkter als beim Gesunden und außerdem durch äußere oder innere Gründe leicht in verschlechterndem Sinne zu beeinflussen. Von inneren Gründen können wir nur einen mit einiger Wahrscheinlichkeit bezeichnen: das an sich normale Auftreten von Zeiten verstärkten Stoffwechsels und damit Stoffzerfalls. Von äußeren wäre besonders zu nennen: fehlerhafte Zusammensetzung der Nahrung (zu basenarme bzw. zu säurereiche Diät) und direkte, überhaupt leicht schädlich einwirkende Einflüsse der Umgebung, als Überanstrengung, äußere Gewalteinwirkung, Erkältung, vielleicht auch rasch aufeinanderfolgende Schwankungen des Luftdruckes.

Die also auf irgendeine Weise hervorgerufene Unzulänglichkeit der Oxydationsfähigkeit setzt dann den Organismus außerstande, ganz besonders in den Zeiten lebhafteren Stoffumsatzes und damit lebhafteren Stoffzerfalls alle in normalen oder gar vermehrten Mengen auftretenden Zerfallsprodukte genügend rasch bis zur Harnfähigkeit abzubauen. Diese Produkte wie auch Produkte der unvollständigen Verbrennung werden sich im Organismus also anhäufen.

Diese Anhäufung wirkt teils durch chemische Reizung, teils durch verstärkten osmotischen Druck auf die sowieso „brüchigen“ Gewebe des Hämorrhagikers, die dem Druck nicht widerstehen können, sondern einen Teil der Stoffe hindurchtreten lassen. Inwiefern dabei eine an sich nicht unwahrscheinliche sozusagen Auslese der Stoffe stattfindet, oder ob schon die Anwesenheit gewisser Stoffe an sich in größeren Mengen im Blute Grund für gerade ihre Ausscheidung sein kann, wissen wir nicht. Sicher aber ist, daß gerade die schädlichsten Stoffe am stärksten in den austretenden Flüssigkeiten angehäuft werden.

Diese Entstehungsweise ist der Grund zu der Tatsache, daß das



Entstehen von solchen Ergüssen stets ein oder zwei Tage früher durch die chemische Harnanalyse erkannt werden kann, als die Schwellung äußerlich bemerkbar wird.

Bei Einwirkung äußerer Gewalt dagegen wird wohl stets eine örtliche Entzündung den Anstoß zur Verschlechterung der Oxydation geben, weshalb in solchen Fällen die Schwellung einen Tag früher einsetzt, als die Harnanalyse irgendwelche Änderung in der Ausscheidung erkennen lassen kann.

Die Veränderungen in der Zusammensetzung des Serums, die für das Entstehen der hämorrhagischen Ergüsse ursächlich sind, bestehen in einer Vermehrung von Chloriden, Gesamtstickstoff, Reststickstoff, Kreatinin, Aminostickstoff, präformierter Schwefelsäure sowie von Substanzen, die gegen Phenolphthalein und Lackmus sauer reagieren, vor allem organische Säuren, und von solchen, die gegen Methylorange alkalisch reagieren. Wahrscheinlich werden auch die Phosphate überhaupt sowie die gegen Kongo alkalisch reagierenden Stoffe vermehrt. Ob tatsächlich eine Vermehrung von Harnstoff, Purinbasen und Harnsäure, Esterschwefelsäure und Neutralschwefel stattfindet, ist ungewiß, für Harnstoff sogar unwahrscheinlich.

Von diesen Stoffen sammeln sich folgende besonders in der Flüssigkeit der Ergüsse an: Gesamtstickstoff, Kreatinin, Amine, Reststickstoff und Eiweiß, präformierte Schwefelsäure, gegen Phenolphthalein und Lackmus sauer reagierende Substanzen und gegen Methylorange alkalisch reagierende unorganische Phosphate. Bei blutigen Extravasaten ist auch der Eisengehalt vermehrt.

Im Serum des Blutes oder in den sonstigen Körperflüssigkeiten dagegen häufen sich im Anfall besonders folgende Substanzen: die größte Menge des Phosphors, wahrscheinlich in organischer Bindung, die Chloride, gemischtorganische Salze, Neutralschwefel und, wenn sie während der Anfälle überhaupt in normaler Weise entstehen, Purinbasen, Harnsäure und Neutralschwefel. Evtl. könnte auch eine geringe Vermehrung von Harnstoff erwartet werden.

Daß die Chloride im Anfall retiniert werden, deutet offenbar darauf, daß der Organismus, um die retinierten organischen Stoffe unschädlich zu machen, seinen Flüssigkeitsbestand vermehren muß, was ja ebenfalls mit unserem analytischen Befund übereinstimmt. Damit durch diese Flüssigkeitsvergrößerung dann der osmotische Druck nicht zu tief sinkt, müssen eben wieder Elektrolyten, vor allem aber Kochsalz, in genügender Menge zurückgehalten werden. Dementsprechend finden wir bei eintretender Besserung, daß Natrium, aber noch weit stärker das wohlfeile Chlor, wieder ausgeschwemmt wird.

Bei der Besserung werden die organischen Substanzen in normaler Weise verbrannt, weshalb der Gehalt des Harnes



an Harnstoff in dieser Zeit gewöhnlich vermehrt ist. Ebenso wird deshalb in dieser Zeit der Gehalt des Harnes an Harnsäure, Kreatinin und Reststickstoff wenigstens die ersten Tage erhöht, während die Ausscheidungsverhältnisse der Aminosäuren als offenbar von dem Grade der Verbesserung des Oxydationsvermögens abhängig ziemlich wechselnd erscheinen. Schwankend sind auch die Verhältnisse bei der Ausscheidung des Schwefels, und zwar offenbar aus demselben Grunde. denn im allgemeinen kann man sagen, daß bei Minderausscheidung von präformierter oder veresterter Schwefelsäure der Neutralschwefel Mehrausscheidung zeigt und umgekehrt. Die unorganischen Basen richten sich in ihren Ausscheidungsverhältnissen nach dem allgemeinen Basenbestand im Organismus: bei allgemeinem Basenmangel werden sie immer weiter vom Organismus zurückgehalten, bei genügendem Basenbestand dagegen der Überschuß ausgeschwemmt. Nur Ammoniak als Abfallprodukt des Eiweißumsatzes zeigt auch bei Basenmangel Neigung zur Ausschwemmung in der Besserungszeit. Die Phosphorsäureausscheidung ist in der Besserungszeit durchaus schwankend. ohne daß ich dafür Erklärung finden könnte.

Ein drohender Anfall macht sich schon vorher in der Harnanalyse bemerkbar, indem besonders Harnstoff und Aminostickstoff, weniger Esterschwefelsäure Retention, dagegen Harnsäure. Reststickstoff und Neutralschwefel, die unorganischen Basen sowie die sauer reagierenden Stoffe Neigung zur Mehrausscheidung zeigen. der Organismus also offenbar noch einen Versuch macht, sich der überschüssigen Stoffe auf natürlichem Wege zu entledigen.

Wenn wir also jetzt als äußerste Ursache für das Auftreten der Anfälle ein zeitweise herabgesetztes Oxydationsvermögen nachgewiesen haben, so ist auch die Erklärung für das zeitweise Auftreten dieser Erscheinung nicht allzuschwer zu geben. Wir wissen ja aus sehr vielen Untersuchungen, besonders über die Phosphorsäure, daß die Ausscheidung der sauren unorganischen Substanzen nur dann glatt vonstatten geht, wenn dem Organismus ein genügender Vorrat von unorganischen Basen zur Verfügung steht. Ist das nicht der Fall, so häufen sich die sauren Substanzen allmählich an, um dann zuzeiten stärker ausgeschwemmt zu werden; die Ausscheidung der unorganischen Säuren zeigt in ausgesprochener Weise ein Fluktuieren. Nun haben andererseits meine und anderweitige Untersuchungen ja klar bewiesen. daß eine normale Oxydation im Organismus von einem genügenden Basenüberschuß abhängig ist. Daraus ergibt sich dann ohne weiteres. daß infolge der Schwankungen im Mineralstoffwechsel auch Schwankungen im Oxydationsvermögen auftreten müssen.

Selbstverständlich ist auch mit diesem wichtigen Befund immer



noch keine wirkliche Erklärung der hämorrhagischen Erscheinungen gegeben! Sie bedeutet vielmehr nur einen Schritt weiter in der Richtung der wirklichen Erklärung. Das ist ja leider das Los des Wissenschaftlers, der ja doch auch nur ein Mensch, eine Unzulänglichkeit ist, daß alle seine „Erklärungen“ im Grunde genommen nur, wenn auch immer genauere Umschreibungen der schon bekannten Tatsachen darstellen. Hinter dem Ganzen steht als stets verschleierte, leitende Gottheit das organische Leben, und bevor wir die Antwort auf die Frage: „Was ist Leben überhaupt?“ gefunden haben, können wir auch keine vollen Erklärungen für die einzelnen Lebenserscheinungen erhoffen.

Ich glaube, daß damit die Harnanalyse alles gesagt hat, was man billigerweise von ihr erwarten könnte, ja noch weit mehr. Es wird jetzt die Sache der Blutanalyse sein, die Befunde sicherzustellen und u. U. zu ergänzen. Aber es ist ja ohne weiteres einleuchtend, daß solche Untersuchungen noch schwieriger sein werden. Abgesehen von der Tatsache, daß die Entnahme einer Blutprobe an sich beim Bluter keine Operation ist, zu der man sich leichten Herzens entschließt, wäre hierfür die häufige Entnahme größerer Blutmengen unbedingt erforderlich. Denn es wäre vollkommen falsch, wollte man erst das Verhalten einer Substanz, später das anderer Stoffe untersuchen; dazu sind die Stoffe durch den Stoffwechsel viel zu eng miteinander verknüpft. Weiter haben wir keine solchen Analysen von normalem Blute zur Verfügung, wie wir sie hier zum Vergleich nötig haben würden. Endlich müßten neue Untersuchungsverfahren ausgearbeitet werden, die die Bestimmung der hier in Frage kommenden, oft nur in winzigsten Mengen im Blut enthaltenen Stoffe schon in geringsten Blutmengen mit der nötigen Genauigkeit gestatten könnten.

Bevor diese Vorarbeiten zur Zufriedenheit erledigt sind, haben die Blutuntersuchungen auch keinen Zweck. Ich will auch meinerseits hierfür mein möglichstes dazu tun.

24*



(Aus der II. med. Universitäts-Klinik in Berlin [Direktor Geh.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus]).

Die Wirkung der aus endokrinen Drüsen hergestellten Präparate auf den Gaswechsel[1]).

Von

Walter Arnoldi und Erich Leschke,

Assistenten der Klinik.

Mit 4 Abbildungen im Text.

Wir bringen im folgenden einen Beitrag zur Klärung der Frage: Wie wirken die aus endokrinen Drüsen hergestellten Präparate sowie das synthetische Suprarenin auf den Gaswechsel? Hierüber teilten S. Bernstein, Falta und Bernstein u. a. bereits Erfahrungen mit. In manchen Einzelheiten sind daher unsere Beobachtungen nicht neu. Dagegen liegt keine Abhandlung vor, in der eine gleiche Anzahl von Varianten bei derselben Person in ihrer Wirkung studiert wurden. Gerade hierauf aber legen wir Wert, um weiter zeigen zu können, daß unter geänderten Bedingungen die gleichen Präparate eine verschiedene Wirkung hervorrufen.

Die Betrachtungsweise schließt sich eng an zwei Arbeiten an, die der eine von uns vor kurzem abschloß[2]). Ebenso wie dort war uns der Zuntz-Geppertsche Apparat von großem Nutzen. Die Wirkung wurde 20—30 Minuten und in manchen Fällen noch längere Zeit nach der subcutanen Injektion geprüft. Ferner wurde die Nachwirkung in den nächsten Tagen berücksichtigt. Dabei ist hervorzuheben, ob eine Abweichung im O_2-Verbrauch oder der CO_2-Ausscheidung eine Änderung des RQ herbeiführt. Ferner muß die Größe der Calorienbildung, die Anregung oder Dämpfung des Gaswechsels und die Nahrungszufuhr (insbesondere die der Kohlenhydrate) beachtet werden.

Bei der ersten Kranken können fünf Untersuchungsperioden unterschieden werden. Periode I betrifft den Einfluß der Nahrungszufuhr, Periode II die Wirkung verschiedener Präparate endokrinen Ursprungs, Periode III die Folge einer mehrwöchigen Zufuhr von Hypophysen-Vorderlappenextrakt, IV den Einfluß eines Malzpräparates, V nochmals die Wirkung des Vorderlappenextraktes bei einem inzwischen geänderten Ernährungszustand.

---

[1]) Abgeschlossen im März 1921.

[2]) Arnoldi, Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1921 und diese Zeitschr. (erscheint demnächst).

Periode I: Die Kh-Zufuhr wird nach 4 Tagen erhöht, 7 Tage später vermindert. Als Folge der Vermehrung tritt zuerst eine Verminderung, 4 Tage später eine Steigerung, insbesondere der CO_2-Ausscheidung und des RQ ein, bei etwas verminderter Calorienbildung. Der Steigerung folgt alsbald wieder ein Abfall. Die N-Bilanz ist während dessen + 4 g p. d., in den letzten Tagen dagegen — 1 g p. d. (Kh-Zufuhr vermindert.)

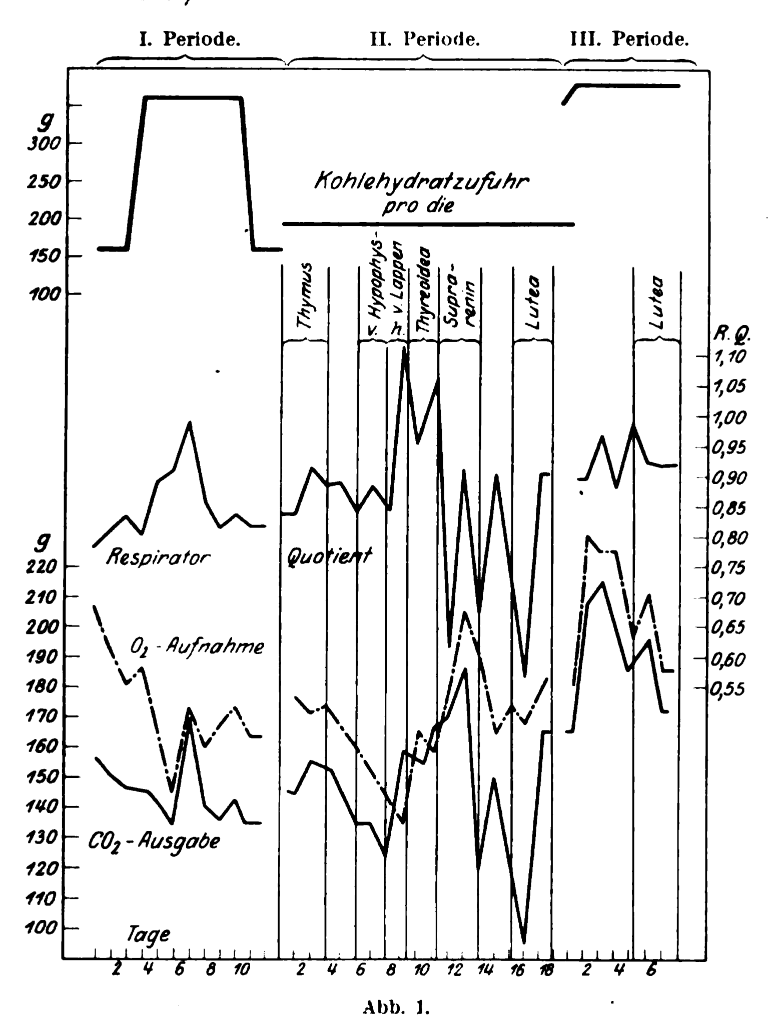


Abb. 1.

Bei einer unterernährten Frau von 153 cm Größe im Alter von 32 Jahren beträgt das Gewicht nur 36 kg, das Untergewicht demnach etwa 20 kg. Die klinische Untersuchung gibt keinen Anhaltspunkt für eine örtliche Erkrankung. Einige Zeit früher hat wohl ein Magenleiden bestanden und die starke Gewichtsabnahme sowie den Schwächezustand mit veranlaßt. Der Anstieg am 4. Tage nach erhöhter Kh-Zufuhr entspricht früheren Beobachtungen bei anderen Personen.



Periode II dauert 9 Tage. Die Energiezufuhr beträgt 30 kleine Cal. pro kg und Min., die Wärmebildung 22 Cal., die Energiebilanz demnach + 8 Cal. Die N-Bilanz ist außer dem 3. Tag nach Suprarenin negativ. Das Gewicht steigt, ohne Beeinträchtigung der Diurese in 8 Tagen um 800 g. Wir prüften demnach die Präparate in einer Unterernährungslage und einem Unterernährungszustand, was für die Wirkung sehr bedeutungsvoll ist, wie wir noch sehen werden.

Bei der späteren Ausrechnung zeigte es sich, daß die Präparate meist eine Nachwirkung von mehreren Tagen besitzen. Es erfolgte dadurch oft schon eine zweite Prüfung, bevor die vorausgegangene abgeklungen war. Die sofort einsetzende Wirkung läßt sich am besten übersehen durch eine einfache Aufstellung der Differenzen zwischen den Werten vor und nach der Injektion. Es muß zur Ergänzung dann noch gesondert besprochen werden, unter welchen Bedingungen die einzelnen Präparate den Körper bei der Injektion antrafen.

Wir beobachten nun folgendes:

Thymin Merck, eine Ampulle = 0,06 g wirksame Substanz. O_2 wenig vermindert, CO_2 und Wärmebildung unbedeutend erhöht. Kh-Verbrennung demnach angeregt.

Hypophysenvorderlappenextrakt Freund und Redlich. Wirkung ähnlich. Der Gaswechsel ist am folgenden Tag noch gedämpft, an welchem das nächste Präparat geprüft wird.

Hypophysenhinterlappenextrakt Hoffmann La Roche. Sehr starke Wirkung auf CO_2 und RQ. Letzterer steigt um so mehr an, als O_2 vermindert ist. Nachwirkung bis zum 3. Tag verzeichnet. Sehr starke Anregung der Kh-Verbrennung.

Thyreoidea-Opton Merck. RQ und CO_2 sind noch von der vorausgehenden Einwirkung erhöht. Auch ist inzwischen O_2 und Wärmebildung angewachsen. Das Thyr. vermindert O_2 und erhöht CO_2 und RQ. Am nächsten Tag steigt O_2 an. Die Kh-Verbrennung war wiederum angeregt worden und der disponible Zucker offenbar nun stark aufgebraucht. Daher ist der RQ recht niedrig. An diesem Tag erfolgt die Probe mit:

Suprarenin. synth. Höchst. 1 ccm. Die klinische Wirkung ist gewaltig. Der Blutdruck steigt rasch von $^{130}/_{90}$ auf $^{230}/_{140}$ mm Hg. Die Kranke klagt über Atemnot, Herzklopfen und Kopfschmerzen und wird sehr blaß. Der Gaswechsel ist nach 20 Min. in allen seinen Teilen heftig gesteigert; nach 65 Min. sinken die Werte, namentlich CO_2. Am nächsten Tage ist CO_2 und RQ noch relativ hoch. Dann sind wiederum die Zuckermengen verbraucht, und es werden die niedrigsten Werte an CO_2 und RQ der ganzen Untersuchungsreihe verzeichnet. Wiederum handelt es sich um eine sehr starke und nachhaltige Steigerung der Kh-Verbrennung.



L u t e o g l a n d o l H o f f m a n n L a R o c h e. kommt unter den zuletzt geschilderten Umständen stärksten Kh - Verbrauchs zur Anwendung. Es regt ebenso wie alle übrigen Präparate die Kh-Verbrennung an. CO_2 und RQ steigen bei unbedeutend vermehrtem O_2 und erhöhter Wärmebildung steil an.

Sämtliche Präparate wirken deutlich auf den Kh-Umsatz ein. Sie unterscheiden sich nur in der Stärke der Wirkung. Bei besonders starker Anregung steigt sekundär auch der Fett- (und Eiweiß-) Umsatz.

P e r i o d e III: Zur Hebung des Ernährungszustandes der abgemagerten Kranken konnte der Vorderlappenextrakt vielleicht besonders günstig sein. Er gelangte daher jetzt nur Verwendung. Die Kranke erhielt 16 Injektionen. Die Energiebilanz während dieser Zeit berechnet sich aus einer Zufuhr von 28 Cal. p. kg und Min., gegenüber einer Bildung von 25 Cal. mit + 3 Cal. N-Bilanz — 2,7 im Durchschnitt. Das Körpergewicht steigt, und die Kranke fühlt sich entschieden wohler.

In den letzten Tagen der Extraktbehandlung wird bereits 50, später 100 g Molkenmalz gegeben. Schnell steigt die N-Bilanz jetzt auf einen positiven Wert, und das Gewicht, das in den vorangegangenen 10 Tagen nur um 800 g gestiegen war, erhebt sich jetzt in 6 Tagen um 2400 g. Die Kh-Zufuhr wirkte demnach eiweißsparend und verursachte eine [günstige] Wasserretention.

P e r i o d e IV: Auffallenderweise wird die N-Bilanz nach dem Weglassen der Vorderlappenextraktes zunächst negativ, 5 Tage später erst wieder positiv. Gaswechsel und Wärmebildung sind höher. Nach 18 Tagen hat das Gewicht um 2700 g zugenommen, also nicht so sprunghaft, wie oben vermerkt.

Der Gaswechsel wird 20 Min. nach 100 g Molkenmalz äußerst stark herabgesetzt; 90 Min. später ist CO_2 und RQ wieder etwas höher.

P e r i o d e V: Nach wesentlicher Besserung des Ernährungszustandes kommt noch einmal Vorderlappenextrakt zur Verwendung und steigert das Gewicht in 2 Tagen um 1400 g. 100 g Traubenzucker führen am nächsten Morgen zu einer Steigerung von RQ und einer Verminderung von CO_2, O_2 und Calorienbildung in ähnlicher Weise wie die anderen Kh, die zur Prüfung gelangten.

Auch L u t e o g l a n d o l wird jetzt noch einmal gegeben. Diesmal sinken alle Teile des Gaswechsels im Gegensatz zu früher ab.

Der Blutzucker der Kranken wird am Ende der Beobachtung mehrmals bestimmt und beträgt morgens nüchtern 0,065%, ist demnach niedrig. Die Gewichtszunahme nach etwa 9 Wochen ist 22 Pfund.

Überblicken wir nochmals die Untersuchungen, so sehen wir eine A n r e g u n g d e s K h - S t o f f w e c h s e l s in verschiedener Weise. Zwei Typen sind zu unterscheiden. Bei dem einen sinken O_2, CO_2 und Wärmebildung, bei dem anderen steigt CO_2 mehr oder weniger, manchmal auch O_2 und die Calorienproduktion. In Periode I treten beide Typen



nacheinander in Erscheinung. Als Folge der erhöhten Kh-Zufuhr sinken zuerst O_2, CO_2 und Wärmebildung unter stetigem Anstieg des RQ und des Körpergewichtes, ganz plötzlich steigen dann am 4. Tag alle Werte, am stärksten CO_2. Es beginnt jetzt bereits eine Gewichtsabnahme. Der RQ hat den Kurvengipfel erreicht und fällt in den nächsten Tagen mit abnehmender CO_2 bei fast gleichem O_2 ab, ebenso das Gewicht. Nach der Erhöhung der Kh-Zufuhr nimmt am gleichen Tage, wie auch in den nächsten Tagen, morgens nüchtern untersucht, die Kh-Verbrennung relativ, jedoch nicht absolut, zu. In Periode 1 findet erst am 4. Tage eine absolute Zunahme statt. Die Reaktion auf eine längere Zeit erhöhte Kh-Zufuhr gleicht durchaus der einer einmaligen, etwa von 100 g Traubenzucker, wie sie von dem einen von uns an anderer Stelle beschrieben wurde. Bei diesen Vorgängen handelt es sich offenbar um eine ganze Reihe von Reaktionen, die innig miteinander verbunden sind. Nach Typ 1 wird der Kh-Stoffwechsel von Thymin, Vorderlappenextrakt, und Luteoglandol (bei der zweiten Prüfung, allerdings ohne Anstieg des RQ) beeinflußt. Nach Typ 2 wirken Hinterlappenextrakt, Thyr.-Opton, Suprar. und Luteoglandol (bei der ersten Prüfung).

Bei Typ 1 ist also die Kh-Verbrennung nur relativ, d. h. im Vergleich zur Fettverbrennung lebhafter, im übrigen ist der Gaswechsel gedämpft und wird Wasser (und Salze) retiniert. Hier sinkt mit dem RQ gleichzeitig das Gewicht, ohne daß die Nahrungszufuhr geändert worden wäre. Bei Typ II wird die Kh-Verbrennung absolut erhöht und gleichzeitig oft auch die Verbrennung der Fette.

Die abweichende Wirkung des Luteoglandol nach Änderung des Ernährungszustandes veranlaßte uns bei einer zweiten Kranken festzustellen, ob auch bei anderen Präparaten, je nach den Umständen, der Gaswechsel verschieden beeinflußt würde. Wir benutzten dabei die nunmehr gewonnene Erfahrung, daß durch die Präparate in den folgenden Tagen eine Nachwirkung stattfindet. Dadurch können wir die Stoffwechsellage ändern und die Präparate unter verschiedenen Bedingungen untersuchen.

Die zweite Kranke ist ein 47jähriges Fräulein, 155 cm groß, 36,7 kg schwer. Das starke Untergewicht von etwa 18 kg war hier die Folge eines Magengeschwüres. Es hatte sich ein Sanduhrmagen gebildet, der zur Vornahme einer Operation (Resektion) veranlaßte. Nicht lange nach der Operation begann die Untersuchung, auf die wir nun eingehen.

Die Energie- und namentlich die Kh-Zufuhr ist von Anfang an größer als bei der vorigen Kranken, außerdem ist sie viel weniger konstant. Auch sonst bestehen Unterschiede. Die wiederum am Schluß vorgenommenen Blutzuckeruntersuchungen ergaben doppelt so hohe Werte: 0,13–0,14%. Der Gaswechsel ist von Anfang an lebhafter.



Der RQ hat eine viel stärkere Tendenz zu hohen Werten. Nach dem Blutzuckergehalt zu urteilen, genügte die Kh-Verbrennung nicht den Anforderungen, um die Zuckerwerte auf einen normalen Stand zu bringen. Die Behandlung mit den endokrinen Präparaten und die ergiebige Nahrungszufuhr haben hier den gleich günstigen Effekt wie bei der ersten Patientin. Auch diese Kranke fühlt sich bei der Behandlung mit endokrinen Präparaten sehr bald viel wohler, verliert ihre Beschwerden und nimmt in etwa 11 Wochen 25 Pfund zu.

Über die Ergebnisse unterrichtet wieder eine Tabelle mit dem Verzeichnis der Differenzen zwischen den Werten in der Ruhe nüchtern und nach der Injektion der Präparate. Am besten vergleichbar sind natürlich die Zahlen, die nach gleichen Zeiten und Dosierungen gewonnen wurden. Wir finden völlig verschiedene Werte von O_2, CO_2, RQ und Wärmebildung nach Vorderlappenextrakt, Coluitrin (ein Hypophysenhinterlappenpräparat, ebenso wie das vorige von Freund und Redlich) und Luteolglandol Hoffmann La Roche. Ja selbst Suprarenin Höchst wirkt verschieden; schon 0,1 übt andrerseits einen Effekt aus.

Als Wirkung der Präparate auf den Gaswechsel wird folgendes beobachtet: 0,6 ccm Supr. steigert die Werte sehr stark, am folgenden Tag ist der RQ vermindert. Hypophysenextrakt[1]) vermehrt jetzt ebenfalls alle Werte, während Luteolgandol 2 Tage später nur den RQ durch reichlichere CO_2-Ausscheidung erhöht. Vorderlappenextrakt am folgenden Tage hat fast keinen Einfluß, 5 Tage später steigert es die O_2-Aufnahme. Luteoglandol wirkt jetzt im Gegensatz zu früher auf O_2. Vier Tage später ist 0,6 ccm Supr. schwächer wirksam als vorher. Coluitrin vermindert am übernächsten Tage O_2, 2 Tage später CO_2 resp. RQ; einige Zeit später senkt es den RQ. Nach 19 Tagen steigert 0,6 ccm Supr. vor allem CO_2. Thyroidea-Opton senkt am 23. XII., das jodfreie Thyreoglandol am 14. I. etwas schwächer alle Gaswechselwerte. Es wurden im Falle 2 mehr die direkte Wirkung der Präparate kurz nach der Injektion studiert. Wichtig trotz der Verschiedenheit der Wirkungen ist die dauernde Besserung des Ernährungszustandes.

Wir konnten nachweisen, daß die gleichen Präparate bei derselben Person den Gaswechsel in Richtung und Größe ganz verschieden beeinflussen können. Auch die Blutdruckkurven nach Suprarenin (0,6 ccm) waren verschieden je nach dem Ernährungszustand. Nach Vermehrung der Kh-Zufuhr ändert sich der Gaswechsel in den nächsten Tagen. Wir unterschieden dabei zwei Typen, die vielleicht als zwei Perioden des gleichen Vorganges zusammengehören. Auf endokrine Substanzen hin reagiert der Gaswechsel meist nach einem dieser beiden Typen. Ferner sahen wir die Reaktion im Gaswechsel auf das engste

[1]) Hinterlappenextrakt.



mit einer solchen im Wasser- (und Salz-) wechsel verbunden. Für den Wiederaufbau nach extremer Abmagerung erwies sich die Behandlung mit den endokrinen Substanzen als ein gutes Unterstützungsmittel.

Um zu einer Erklärung der Vorgänge zu gelangen, gehen wir von den Untersuchungen des Suprar. bei Fall 2 aus. Wir sehen da Abweichungen beim Vergleich der drei Untersuchungen, am 29. XI., 13. XII. 1920 und 10. I. 1921, in zweierlei Richtung: in bezug auf die Blutdruckkurve und den Gaswechsel. Die Druckkurve ist steil ansteigend[1]) und selbst bei der dritten Untersuchung noch nicht „vagotonisch" d. h. flach geworden. Stets wird nur mit 0,6 ccm Suprar. geprüft. Eine verschiedene Wirkung auf die Herztätigkeit ist nicht wahrscheinlich. Dagegen sind die Verhältnisse in der Peripherie sicher geändert. An Stelle der „vertrockneten" und abgemagerten Gewebe sind vollsaftige getreten. Der steile Anstieg in den ersten Minuten ist abhängig von der Weite, bzw. Enge der kleinen Gefäße, diese ändert sich nicht, sonst würde die Kurve flach geworden sein. Es ändert sich nur die Höhe des Ausschlages. Sie wird geringer, sobald das Gewebe wasserreicher ist.

Sehr deutlich ist das verschiedene Verhalten des Gaswechsels, das von ganz anderen Umständen abhängt. Anfangs die starke Steigerung bei gleichem RQ. Das sieht man auch bei Diab. mell., wenn in einer Periode des Abbaues die Wärmeproduktion ansteigt. Hier werden nicht nur Kh, sondern vor allem auch Fette (und Eiweiß) zu erhöhtem Umsatz gebracht. Bei Untersuchung 2 und 3 ändert sich das Bild immer mehr im Sinne einer Steigerung vorwiegend des Kh-Umsatzes.

Es ist wohl erlaubt, die gleichen Überlegungen auch auf das verschiedene Verhalten der übrigen Präparate auszudehnen, zumal das bei dem Luteoglandol Fall 1 bereits geschehen ist. Eine starke Steigerung des Gaswechsels und der Wärmebildung spricht dafür, daß weniger Zucker disponibel ist[2]).

Eine Verminderung oder Vermehrung n u r der Kh-Verbrennung dagegen läßt genügende Kh-Vorräte vermuten. In Periode I des F. 1 kommt es nach reichlicher Kh-Zufuhr erst zu einer Dämpfung, dann zu einer Anregung, besonders der CO_2-Ausscheidung bei dauerndem Anstieg des RQ. In anderen Fällen wird nur einer der beiden Teile des ganzen Reaktionsvorganges sichtbar. Ein gutes Beispiel bieten die Prüfungen mit Coluitrin. Am 15. XII., 2 Tage nach Adrenalin muß offenbar erst wieder Zucker freigemacht werden, am 16. XII. nach einer starken Kh-Zufuhr wartet bereits viel Material auf den Umsatz. So erklärt es sich auch, daß der schon hohe RQ noch weiter steigt.

[1]) „Sympathikotonisch".

[2]) Auch beim Diabetes mell. ist weniger Zucker zur Verbrennung disponibel während des Abbaues und deshalb kommt es zur Steigerung des Gaswechsels (durch Verbrennung von Fett).



Bei einem dritten Falle (schwere endogene Fettsucht) prüften wir im Verlauf einer zweimonatigen Stoffwechseluntersuchung verschiedene Drüsenpräparate. Eine Stunde nach der Injektion veranlaßten 2 ccm Thyreoidea-Opton folgende Änderungen: CO_2 — 61 ccm, O_2 + 107 ccm, RQ — 0,432 : 0,1 g des **Kendall**schen Thyroxin. 7 Tage später untersucht: CO_2 + 38 ccm, O_2 — 11 ccm, RQ + 0,122; zwei Tage später 2 ccm jodfreies Thyreoglandol CO_2 — 25 ccm, O_2 + 6 ccm, RQ — 0,075[1]).

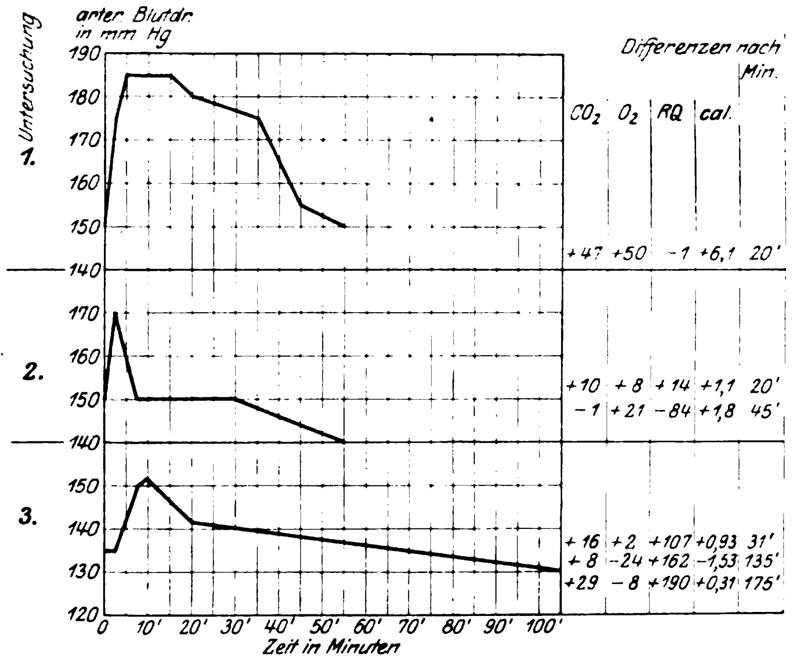


Abb. 2, 3 und 4. Suprareninblutdruckkurven.

↑ 0,6 ccm Suprar. synt. subcutan.

	Ernährungszustand:
1. Bei der ersten Untersuchung stärkste Anfachung des Gaswechsels. Es verbrennen nach 20' relativ etwas weniger Kh und mehr Fett.	stärkste Unterernährung
2. Bei der zweiten Untersuchung geringere Anfachung des Gaswechsels. Es verbrennen nach 20' relativ mehr Kh.	Kh-Mast, Gewichtszunahme
3. Bei der dritten Untersuchung Anfachung des Gaswechsels bezüglich der O_2-Aufnahme geringer noch als bei 1 und 2, dagegen wird mehr CO_2 ausgeschieden. Es verbrennen relativ viel mehr Kh.	weitere Kh-Mast, Gewichtszunahme

Resultat: Die Blutdrucksteigerung wird infolge der Kohlenhydratmast und Gewichtszunahme (Wasserretention) auf die gleiche Dosis Suprar. geringer, zugleich bei dem späteren Überfluß an disponiblen Zucker die Kh-Verbrennung stärker.

Aus allem geht hervor: Die Präparate können weder bei verschiedenen Personen noch bei derselben stets gleich wirken. Es kommt auf das Verhalten des Stoffwechsels an, wie im Einzelfall die Vorgänge ablaufen. Bei hoher Dosierung und stürmischem Effekt wird neben Kh auch Fett und Eiweiß mit in den Umsatz gerissen, der Abbau über-

[1]) Die verschiedenen Schilddrüsenpräparate wirken durchaus verschieden.



wiegt dann den **Aufbau** (vgl. Fall 2 17. XII. bis 22. XII. 1920). Sonst wird unbedingt durch die Präparate der Aufbau gefördert. Mit dem Kh-Umsatz sind andere Vorgänge eng verknüpft, vor allem solche des Wasser- und Salzstoffwechsels. **Mit der Kh-Mast geht die Retention von Wasser und Salz einher und steigert vor allem dadurch das Gewicht. Im Zentrum des gesamten Stoffwechsels stehen jedoch die Kohlenhydrate, das geht auch hier zur Evidenz wieder hervor.**

Tabelle I. Fall I.

Datum	Präparat	CO_2 p. Min.	O_2 p. Min.	RQ	Kleine Cal. p. kg u. Min.	Zeit nach d. Injekt. in Min.
1. VI.	Leerbestimmung	−7,9	−7,0	0,898/0,879 = −19	−0,98	60′
31. V.	Thymus-Opton-Merck	+9,5	−3,0	0,836/0,911 = +75	+0,11	40′
2. VI.	Hypoph.-Vorderl. Freund und Redlich	+0,9	−5,7	0,849/0,881 = +32	−0,62	40′
3. VI.	Pituglandol, Hoffmann La Roche	+33,5	+12,6	0,848/1,190 = +342	−0,19	40′
5. VI.	Thyreoidea-Opton-Merck	+10,3	−7,1	0,953/1,060 = +107	+0,04	40′
6. VI.	Suprar. synth. Höchst 1 ccm	+80,6	+28,5	0,614/0,911 = +307	+5,68	30′
		+12	+5	0,614/0,650 = +36	+0,9	60′
9. VI.	Luteoglandol, Hoffmann La Roche	+70,6	+8,8	0,565/0,906 = +341	+3,07	50′
26. VII.	dgl.	−23,9	−23,1	0,934/0,921 = −13	−2,49	40′
18. VII.	100 g Molkenmalz	−33,3	−36,5	0,847/0,834 = −13	−4,13	20′
		−21,3	−36,1	0,847/0,900 = +53	−3.74	90′
	Fall II.					
29. XI.	Suprar. synth. 0,6 ccm	+47	+50	0,943/0,942 = −1	+6,1	20′
13. XII.	dgl. 0,6 ccm	+10	+8	0,919/0,933 = +14	+1,1	20′
		−1	+21	0,919/0,835 = −84	+1,8	45′
10. I. 21	dgl. 0,6 ccm	+16	+2	0,739/0,826 = +107	+0,93	31′
		+8	−24	0,739/0,901 = +162	−1,5	135′
		+29	−8	0,739/0,929 = +190	+0,3	175′
18. XII.	dgl. 0.1 ccm	+31	+10	1,077/1,182 = +105	+0,6	20′
3. XI.	Hyp.-Vorderl. Fr. u. R.	+45	+11	0,614/0,807 = +193	+2,4	25′
3. XII.	dgl.	+1	+1	0,909/0,905 = −4	+0,2	20′
8. XII.	dgl.	−1	+15	0,962/0,943 = −19	+1,8	25′
2. XII.	Luteoglandol	+8	−4	0,925/0,989 = +64	−0,1	27′
9. XII.	dgl.	−23	+20	1,012/0,814 = −198	−1,6	20′
15. XII.	Coluitrin Fr. u. R.	−2	−25	0,879/0,987 = +108	−2,1	20′
17. XII.	dgl.	+2	+14	0,878/0,824 = −54	+0,2	20′
22. XII.	dgl.	+14	−22	0,949/1,166 = +217	−3,0	20′
23. XII.	Thyreoid.Opton-Merck	−34	−39	0,835/0,825 = −10	−4,3	20′
14. I. 21	Thyreoglandol jodfrei	−29	−11	1,030/0,934 = −96	−1,5	27′
		+23	+5	1,030/0,935 = −95	−0,9	65′

Fall I.

Datum 1920	Zufuhr im Durchschn. (Annäherungswerte) Eiweiß in g	Fett in g	Kohlenhydrat in g	Calorien	Red. Atemvolumen	O_2 pro Min. in ccm	CO_2 pro Min in ccm	CO_2 pro kg u. Min. in ccm	O_2 pro kg u. Min. in ccm	RQ	Wärmebildung in Cal. pro kg u. Min.	N-Bilanz	Gewicht in kg	Bemerkungen
18. V.	32,15	142	121	1921	4,21	157	207	4,43	5,86	0,757	27,85	—	35,3	
20. V.	—	—	—	—	4,33	148	179	4,14	4,99	0,830	24,14	—	—	
21. V.	50,0	155	238	2612	4,12	146	187	4,01	5,18	0,779	24.75	—	36,3	
22. V.	—	—	—	—	3,30	139	158	3,77	4,26	0,886	20,86	—	36.9	
23. V.	—	—	—	—	3,60	134	146	3,57	3,91	0,913	19,32	—	37,4	
24. V.	—	—	—	—	4,26	170	170,4	4,59	4,59	0,997	23,5	+5,8	37,0	
25. V.	—	—	—	—	3,53	140	161	3,88	4,46	0,870	21,8	+5,3	36,1	
26. V.	—	—	—	—	3,67	138	168	3,77	4,63	0,820	22,34	+5,3	36,2	
27. V.	—	—	—	—	3,82	143	172	4,02	4,83	0,832	23,37	+5,9	35,5	
28. V.	18,0	155	145	2091	3,68	134	164	3,69	4,51	0,824	21,78	−0,7	36,3	
31. V.	—	—	—	—	3,93	146	175	3,95	4,73	0,836	22,90	−0,5	—	Thymin
	—	—	—	—	3,81	156	172	4,20	4,64	0,911	23,01	—	—	
1. VI.	29,0	86	174	1629	3,92	154	173	4,15	4,66	0,889	22,89	−1,7	37,0	„Leerbestim-
	—	—	—	—	3,65	146	166	3,93	4,48	0,879	21,91	—	—	mung“
2. VI.	—	—	—	—	3,39	135	159	3,66	4,35	0,849	21,15	−1,5	36,7	Hypophys.-
	—	—	—	—	3,20	136	154	3,69	4,20	0,881	20,53	—	—	Vorderlapp.
3. VI.	—	—	—	—	3,06	124	146	3,19	3,77	0,848	18,33	+0,9	38,8	Hypophys.-
	—	—	—	—	2,79	158	134	4,06	3,44	1,190	18,14	—	—	Hinterlapp.
5. VI.	—	—	—	—	3,67	157	165	4,19	4,31	0,953	21,50	−0,8	37,5	Thyreoidea
	—	—	—	—	3,64	167	158	4,46	4,21	1,061	21,54	—	—	Adrenalin
6. VI.	—	—	—	—	3,93	169	177	2,92	4,75	0,614	21,71	−0,8	37,2	
	—	—	—	—	4,29	189	206	5,09	5,53	0,921	27,39	—	—	
	—	—	—	—	3,74	120	183	3,22	4,91	0,650	22,66	—	—	
7. VI.	—	—	—	—	3,62	150	165	4,06	4,49	0,905	22,14	+1,6	36,8	
9. VI.	—	—	—	—	3,86	94	173	2,48	4,56	0,565	20,60	−4,5	37,8	Luteoglandol
	—	—	—	—	3,86	165	181	4,34	4,80	0,906	23,67	—	—	
18. VI.	—	—	—	—	4,05	176	199	4,45	5,04	0,883	24,65	−1,2	39,5	Vorderlappen
22. VI.	—	—	—	—	4,44	193	212	4,83	5,29	0,913	26,13	−6,1	—	
10. VII.	63,0	90	304	2562	4,70	214	207	4,87	4,71	1,033	23,95	+0,8	—	Malz
11. VII.	—	—	—	—	4,66	209	250	4,74	5,67	0,836	27,47	+1,6	44,0	
12. VII.	—	—	—	—	5,39	234	202	5,30	5,96	0,892	29,20	+1,6	44,0	
13. VII.	—	—	—	—	4,98	213	239	4,84	5,44	0,891	26,73	+1,7	—	
18. VII.	—	—	—	—	4,68	178	210	4,65	4,78	0,847	23,25	+1,7	—	100 g Mol-
	—	—	—	—	3,94	145	174	3,29	3,95	0,834	19,12	—	—	kenmalz
	—	—	—	—	4,08	157	174	3,57	3,96	0,900	19,51	—	—	
22. VII.	60,0	106	350	2652	5,29	206	230	4,47	5,01	0,887	24,60	−0,9	46,3	Hypophys.-
23. VII.	—	—	—	—	5,07	217	226	4,72	4,91	0,959	24,53	—	46,2	Vorderlapp.
24. VII.	—	—	—	—	4,65	201	225	4,37	4,89	0,893	24,04	—	—	
25. VII.	—	—	—	—	4,57	188	190	4,09	4,13	0,992	20,81	—	47,4	100g Traubenzucker
26. VII.	—	—	—	—	4,93	195	208	4.23	4,53	0,934	22.49	—	46,6	Luteoglandol
	—	—	—	—	4,34	171	185	3,71	4,03	0,921	20,00	—	—	

Fall II.

Datum	Eiweiß i. g	Fett in g	Kh in g	Calorien	Red. Atemvol.	CO_2 p. Min. in ccm	O_2 p. Min. in ccm	CO_2 p. kg u. Min. i. ccm	O_2 p. kg u. Min. i. ccm	RQ	Kl. Cal. p. kg u. Min.	N-Bilanz	Gewicht in kg	Injektionen
24. XI.	31	45	194	1098	4,20	147	175	3,67	4,37	0,842	21		40	
25. XI.	50	80	276	1574	5,82	190	202	4,76	5,04	0,943	25		—	
26. XI.	65	14	385	2021	5,95	177	217	4,43	5,42	0,818	26		—	
27. XI.	44	32	306	1717	5,94	186	188	4,59	4,64	0,944	23	+ 0,23	40,6	
28. XI.	60	27	103	1991	6,29	182	210	4,47	5,16	0,867	25	—	40,7	
29. XI.	20	21	44	588	6,06	179	190	4,38	4,05	0,943	23	—	40,9	0,6 Supr.
	—	—	—	—	7,56	226	240	5,52	5,86	0,942	29	—	—	n. 20′
30. XI.	69	25	457	2860	5,15	117	190	2,85	4,64	0,616	21	+ 4,54	—	Hyp.-Vorderl.
	—	—	—	—	5,60	162	201	3,96	4,90	0,807	24	—	—	n. 25′
1. XII.	72	63	503	5029	6,51	181	219	4,40	5,35	0,785	26	+ 5,60	41	
2. XII.	78	68	240	2016	6,51	175	189	4,26	4,60	0,915	23	+ 6,87	—	Luteogl.
	—	—	—	—	6,24	183	185	4,47	4,52	0,989	23	—	—	n. 27′
3. XII.	55	59	416	2113	6,20	172	190	4,14	4,56	0,909	22	+ 1,27	41,6	H.-Vorderl.
	—	—	—	—	5,84	173	191	4,15	4,60	0,905	23	—	—	n. 20′
4. XII.	54	30	172	1903	5,78	168	192	4,03	4,64	0,872	23	+ 2,73	—	
5. XII.	76	65	412	2646	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6. XII.	72	56	365	2301	6,14	171	188	4,06	4,44	0,909	22	+ 2,19	42	
7. XII.	49	50	388	1970	5,85	191	177	4,53	4,20	1,078	22	+ 0,74	42,2	
8. XII.	96	93	446	2950	5,78	182	177	4,06	4,16	0,962	21	—	42,5	H.-Vorderl.
	—	—	—	—	6,20	181	192	4,25	4,52	0,943	23	—	—	n. 25′
9. XII.	37	96	398	2838	6,03	194	191	4,52	4,49	1,012	23	— 1,6	42,6	Luteogl.
	—	—	—	—	5,81	171	211	4,02	4,93	0,814	21	—	—	n. 20′
10. XII.	42	51	179	1528	5,88	179	189	4,19	4,42	0,948	22	+ 1,86	42,7	
11. XII.	59	111	230	2570	5,54	171	194	3,74	4,53	0,877	22	+ 2,75	42,9	
12. XII.	70	89	237	3688	6,59	225	236	5,24	5,50	0,953	27	+ 0,87	43	
13. XII.	78	47	395	2322	5,81	198	215	4,58	5,50	0,919	25	+ 0,35	—	0,6 ccm Supr.
	—	—	—	—	5,69	208	223	4,85	5,18	0,933	26	—	—	n. 20′
	—	—	—	—	5,98	197	236	4,55	5,46	0,835	26	—	—	n. 45′
14. XII.	73	56	412	2352	5,43	169	208	3,90	4,77	0,813	23	+ 3,36	43,3	
15. XII.	105	73	129	3459	5,60	185	211	4,33	4,78	0,879	23	+ 8,84	43,7	Coluitrin
	—	—	—	—	5,82	183	186	4,19	4,25	0,987	21	—	—	n. 20′
16. XII.	84	65	472	3035	5,99	192	207	4,38	4,72	0,925	23	+ 5,91	43,9	
17. XII.	92	58	557	3205	6,77	224	236	5,08	5,35	0,949	27	—	44,1	
	—	—	—	—	7,35	238	204	5,39	4,62	1,106	24	—	—	Coluitrin
18. XII,	51	68	332	2448	6,43	204	189	4,62	4,28	1,077	22	—	—	
	—	—	—	—	5,85	235	199	5,34	4,29	1,082	23	—	—	0,1 ccm Supr.
19. XII.	55	100	340	2460	5,68	193	203	4,34	4,57	0,950	23	+ 0,10	44,5	n. 20′
20. XII.	48	55	95	1604	6,65	212	224	4,80	5,05	0,949	25	— 2 38	—	
21. XII.	24	64	149	1166	7,32	261	227	5,88	5,12	1,165	27	—	44,3	
22. XII.	50	82	245	1958	5,66	172	197	3,90	4,67	0,878	23	— 0,35	—	
	—	—	—	—	5,60	174	211	3,93	4,76	0,824	23	—	44,2	Coluitrin
23. XII.	82	52	256	1635	—	—	—	—	—	—	—	+ 5,22	—	n. 20′
24. XII.	82	171	355	3409	—	—	—	—	—	—	—	—	44,2	
25. XII.	88	56	400	2555	6,07	191	217	4,32	4,91	0,880	24	—	44,5	
26. XII.	63	44	414	2543	—	—	—	—	—	—	—	+ 0,78	—	
27. XII.	101	59	484	3160	6,21	192	226	4,34	5,08	0,850	25	+ 6,60	44,6	



Fortsetzung des Falles II.

Datum	Eiweiß in g	Fett in g	Kh in g	Calorien	Red. Atemvol.	CO_2 p. Min. in ccm	O_2 p. Min. in ccm	CO_2 p kg u. Min. i. ccm	O_2 p kg u. Min. i. ccm	RQ	Kl. Cal. p. kg u. Min.	N-Bilanz	Gewicht in kg	Injektionen
28. XII.	52	35	254	2555	6,57	207	227	4,62	5,07	0,910	25	— 1,36	44,8	
29. XII.	48	32	237	1467	—	—	—	—	—	—	—	— 2,69	45	
30. XII.	39	36	268	1598	—	—	—	—	—	—	—	— 3,37	45,2	
31. XII.	43	38	321	1840	6,03	202	204	4.48	4,53	0,985	23	—	45,4	
1. I.	67	55	405	2452	—	—	—	—	—	—	—	—	45,5	
2. I.	60	36	276	1724	—	—	—	—	—	—	—	+ 0,04	—	
3. I.	71	37	397	2265	—	—	—	—	—	—	—	+ 0,92	45,7	
4. I.	53	37	183	1302	—	—	—	—	—	—	—	— 0,13	46	
5. I.	63	37	399	2235	6,13	200	237	4,33	5,12	0,843	25	— 2,92	46,1	
6. I.	64	58	338	2182	6,42	215	220	4,69	4,75	0,978	24	+ 0,26	46,3	
7. I.	70	76	352	2482	—	—	—	—	—	—	—	—	46,5	
8. I.	60	55	418	2495	6,07	199	216	4,27	4,61	0,924	23	+ 2,02	46,7	
9. I.	78	58	423	2595	—	—	—	—	—	—	—	— 1,93	46,9	
10. I.	106	115	422	3993	5,9	180	233	3,83	4,94	0,739	23	+ 6,47	47,1	0,6 ccm Supr.
	—	—	—	—	6,32	196	237	4,17	5,04	0,826	24	—	—	n. 31′
	—	—	—	—	5,78	188	209	3,91	4,44	0,901	22	—	—	n. 135′
	—	—	—	—	6,44	209	225	4,44	4,78	0,929	24	—	—	n. 175′
11. I.	57	74	307	2144	6,00	157	212	3,33	4,50	0,741	20	+ 0,77	—	
12. I.	132	79	271	2426	—	—	—	—	—	—	—	+14,90	47,3	
13. I.	65	56	331	2232	5,74	185	211	3,90	4,43	0,876	22	+ 2,32	47,6	
														Thyreogland.
14. I.	58	56	374	2295	5,99	194	188	4,04	3,92	1,030	20	— 0,12	47,9	jodfrei
	—	—	—	—	5,63	165	177	3,45	3,69	0,934	18	—	—	n. 27′
	—	—	—	—	5,74	171	183	3,57	3,82	0,935	19	—	—	n. 67′
15. I.	68	91	413	2899	6,10	197	195	4,09	4,07	1,003	21	+ 2,94	48	
16. I.	101	59	417	2485	5,93	179	197	3,71	4,08	0,909	20	+ 8,06	—	
														Blutzucker
17. I.	80	59	386	2256	5,74	177	214	3,63	4,40	0,829	21	+ 5,74	48,5	0,143% CO_2-Bad
18. I.	82	79	467	2986	5,67	184	209	3,80	4,31	0.882	21	+ 4,16	—	0,073%
19. I.	72	74	506	3665	5,73	201	208	3,11	4,28	0,965	21	+ 1,86	48,6	0,25 %
20. I.	60	63	443	2633	6,06	192	206	3,95	4,23	0,933	21	— 0,27	—	0,125%
21. I.	110	100	286	2457	6,51	204	208	4,19	4,27	0,935	21	+ 6,66	48,7	0,13 %
22. I.	—	—	—	—	6,65	205	243	—	—	0,844			49	

(Aus der inneren Abteilung des Stubenrauch-Kreiskrankenhauses in Berlin-Lichterfelde [dirigierender Arzt: Professor Rautenberg].)

Versuche über Kochsalzausscheidung von konstitutionellen Gesichtspunkten aus betrachtet.

Von

Dr. C. Moewes,
Oberarzt der Abteilung.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre auf dem Gebiet der inneren Sekretion und klinisch praktische Erfahrungen wie die über die Ödemkrankheit haben uns gelehrt, mehr wie früher bei dem Kochsalz und Wasserstoffwechsel andere ursächliche Faktoren zu berücksichtigen als renale oder kardiale Störungen. Die Eppingersche[1]) Arbeit über das Ödem hat die allgemeine Aufmerksamkeit hierbei auf die Bedeutung der Schilddrüse gelenkt. Der enge Zusammenhang zwischen Hypophysenfunktion und Diabetes insipidus ist schon länger bekannt. Ferner sind die Beziehungen der Inanitionszustände und chronischer Ernährungsstörungen zur Ödembildung von vielen Autoren eingehend erörtert worden. Der Praktiker kennt die auffallenden Schwankungen des Wasserhaushaltes bei akuten Darmkatarrhen, bei Hungerkuren, im Verlaufe der Basedowschen Krankheit, bei menstruellen und klimakterischen Störungen.

Es liegt nun nahe, derartige Vorgänge, sofern man leicht erkennbare andere Ursachen ausschalten kann, auf individuelle Anlagen und somit konstitutionell greifbare Bedingungen zurückzuführen und ferner durch funktionelle Prüfung von Wasser und Kochsalzausscheidung solche Bedingungen festzustellen und erfahrungsgemäß als konstitutionelle Eigenheiten zu begründen und somit zur konstitutionellen Diagnostik des Individuums beizutragen.

Wir haben nun in diesem Sinne an einer Reihe von Personen Kochsalzausscheidungs- und Belastungsversuche vorgenommen. Renale und kardiale Einflüsse sind durch eingehende Untersuchung und längere Beobachtung auszuschließen. Die tägliche Kochsalzausscheidung ist durch passende Diät auf eine gewisse Gleichmäßigkeit einzustellen. Die Ausscheidung ist über eine Reihe von Tagen zu verfolgen. Die

[1]) Eppinger, Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems 1917.



Kochsalzzulage am Belastungstage darf keinen zu starken Reiz auf Magen und Darm ausüben. Wir haben den Patienten durchschnittlich 5 Tage lang eingestellt. Am 6. Tage erhielt er zwischen 1. und 2. Frühstück die Kochsalzzulage 15 g in 750 ccm Wasser innerhalb $^1/_2$ Stunde zu trinken. Reizerscheinungen sind nur ganz ausnahmsweise beobachtet worden. Am Belastungstage wurde die Ausscheidung vierstündlich bestimmt. Eine Nachperiode von mindestens 3 Tagen beendete den Versuch. Die Kochsalzbestimmung wurde nach Volhard vorgenommen.

Sehr schwierig ist nun die konstitutionelle Wertung der Versuchsperson. Wir haben ihr zugrunde gelegt die Prinzipien der Brugschen Prognostik[1]), soweit sich diese als einfache klinische Untersuchungen anwenden ließen: Feststellung des Habitus und der Thoraxform, Verhalten des Herzens und des Gefäßsystems Zeichen des Lymphatismus oder einer der bekannten Diatheseformen, schließlich Prüfung der Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems. Hierzu kommt die unerläßliche längere klinische Beobachtung, die ganz allgemein über die Leistungs- und Reaktionsfähigkeit des Patienten unterrichtet hat.

Was nun die Kochsalzbelastungsversuche anbetrifft, so erwarten wir bei dem sogenannten Normalmenschen — der frei ist von auffallenden Zeichen konstitutioneller Abwegigkeiten — innerhalb der ersten 24 Stunden eine Ausscheidung von 60 bis 80% der gesamten Belastungsmenge, unter ausdrücklicher Wahrung dieses relativ weiten Spielraums in Übereinstimmung mit anderen Autoren, wie Eppinger[2]) und Jansen[3]). Wir erwarten in den ersten 4 Stunden nach der Belastung Abnahme oder jedenfalls nicht wesentliche Erhöhung der Harnmenge mit entsprechend geringer Kochsalzausscheidung, dann in den folgenden 8 Stunden deutliches Ansteigen der Harnmenge und Ausscheidung des größten Teils des Kochsalzes, Ausscheidung des Restes innerhalb der nächsten Tage, meist so, daß unmittelbar an dem Belastungstag sich ein Absinken der Diurese und der Ausscheidung unter der Norm der Vortage zeigt, um in den nächsten Tagen wieder etwas anzusteigen.

Dieser Ausscheidungsmodus kann sich nun in zweierlei Art ändern, erstens in Bezug zur Urinmenge und zweitens zur Kochsalzausscheidung. Letzteres steht im Vordergrund unseres Interesses. Abweichend vom normalen Ausscheidungsmodus unterscheiden wir nun zunächst übermäßig reichliche Ausscheidung des eingeführten Kochsalzes überhaupt — gewöhnlich gleichzeitig beschleunigt — in der oben angegebenen Zeitspanne, und ferner eine ungenügende, bzw. verlangsamte Ausscheidung. Unter ersterer finden wir Ausscheidungen

[1]) Berlin 1918.
[2]) l. c.
[3]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, 3—4.

von über 80% bis 100% und mehr, sogenannte überschießende Ausscheidungen, unter letzterer unter 60% herab bis 16%.

Wir finden nun bei 31 Patienten, die sämtlich Abwegigkeiten in oben erörtertem konstitutionellen Sinne zeigten

10 mal eine normale Ausscheidung,
9 ,, eine zu reichliche, auch überschießende,
12 ,, eine ungenügende, bzw. auffallend verlangsamte.

Eine beschleunigte Ausscheidung innerhalb der ersten 4 Stunden fällt 4 mal auf bei 2 Patienten mit überreichlicher und 2 mit normaler Ausscheidung.

Unsere Versuchspersonen teilen wir zu ihrer konstitutionellen Bewertung in einzelne Gruppen ein, bei denen Hauptzeichen (Konstitutionsstigmata) den Personalbefund beherrschen, ohne uns auf eine weitergehende Einordnung in Konstitutionstypen zu versuchen. Wir wollen zunächst unterscheiden:

1. den habitus asthenicus mit geringer Funktionsbreite seiner Organsysteme, bzw. manifester allgemeiner Insuffizienz, denen häufig die Typen des klinisch gezeichneten Defatigationszustandes angehören;
2. den Hyperthyreodismus, ausgezeichnet durch das abnorme, reizbare vegetative Nervensystem;
3. den Hypothyreoidismus.

Wir sind uns sehr wohl bewußt, mit dieser Einteilung durchaus willkürlich zu verfahren, da wir nicht so sehr Wert legen auf Unterschiede in Habitus und Organisation, als vielmehr auf funktionelle bei klinischer Betrachtung auffallende Absonderlichkeiten.

Unter 10 Patienten mit normaler Ausscheidung des eingenommenen Kochsalzes finden wir nur

3 mal den habitus asthenicus,
6 ,, den Hyperthyreoidismus,
1 ,, den Hypothyreoidismus,

unter 9 Patienten mit überreichlicher Ausscheidung

4 mal den habitus asthenicus,
3 ,, den Hyperthyreoidismus,
2 ,, den Hypothyreoidismus,

unter 12 Patienten mit ungenügender Ausscheidung

2 mal den habitus asthenicus,
7 ,, den Hyperthyreoidismus,
3 ,, den Hypothyreoidismus.

Es besteht also bei allen konstitutionell stigmatisierten Personen, die praktisch klinisch normalen Menschen gegenüber eine gewisse Minderwertigkeit darbieten, die Neigung zu Ausscheidungsstörungen, bei 31 Patienten 21 mal. Patienten mit Abwegigkeiten in abnormer Reizbarkeit des Nervensystems und



des Gesamtstoffwechsels sind in der Mehrzahl vorhanden, 16 mal. Sie neigen, wie aus unserem Material hervorgeht, keineswegs immer zu überreichlicher oder beschleunigter Ausscheidung, sondern häufiger zu ungenügender. Der aus der Eppingerschen Monographie über das Ödem zu entnehmende Standpunkt, daß Hyperfunktion der Schilddrüse zu überreichlicher Ausscheidung führt, Hypofunktion zu verlangsamter, scheint also nicht zuzutreffen.

Am bedeutungsvollsten ist für die jeweilige Ausscheidung und den Ausscheidungsmodus der funktionelle Augenblickszustand des Organismus, seine momentane Leistungsfähigkeit, die bedingt wird durch den Ernährungszustand und den Organbefund. So fanden wir bei 3 Patienten, die längere Zeit ungenügend ernährt wurden — die Untersuchung fand im Anschluß an eine Magengeschwürskur statt — ungenügende Ausscheidung des Kochsalzes, obwohl 2 Patienten ausgesprochene Zeichen des Hyperthyreoidismus boten. Auch die übrigen Patienten mit schlechter Ausscheidung befanden sich durchweg in einem schlechten Ernährungszustand, bei dem also eine abnorme Bereitschaft des Körpers anzunehmen ist für die Retention von Kochsalz und Wasser.

Es werden hiermit also die Erfahrungen im begrenzten Versuch bestätigt, die bei dem Studium der Ödemkrankheit im Großen gemacht sind. Nach Jansen[1]) u. a. findet bei Inanition und Ödembereitschaft eine Verzögerung der Ausscheidung von Wasser und Kochsalz statt, indem das Kochsalz in die Gewebe einströmt und das Wasser als Lösungsmittel mit sich führt. Durch wiederholte reichliche Wasser- und Kochsalzgaben lassen sich bekanntlich im Inanitionszustand experimentelle Ödeme erzeugen. Auch Jansen macht die Erfahrung, daß bei derartigen Ödemen Thyreoidindarreichung ohne Effekt bleibt. Derartige Erschöpfungszustände, die entweder durch Inanition bedingt sind oder durch einen circulus vitiosus zu weitgehender Inanition führen, treten nun relativ leicht bei der hyperthyreotischen Konstitutionsanomalie auf, und so finden wir bei 16 Patienten mit Zeichen des Hyperthyreoidismus 7 mal unzureichende Ausscheidung; alle diese Patienten sind erschöpft und elend, während bei den übrigen, die normal oder überreichlich ausscheiden, ein ausreichender Ernährungszustand bestand.

Unter 6 Patienten, die wir als Hypothyreotiker ansahen, fanden wir 3 mal unzureichende Ausscheidung, 2 mal überreichliche. Diese beiden letzteren Patienten boten in ihrem psychomotorischen Verhalten, der Hautanomalie Zeichen der Hypothyreose, aber durch klinischen Befund auffallender Adipositas einerseits, luetische Veränderung an der Hirnbasis und in der sella turcica, andererseits Zeichen des Hyperpituitarismus, bei dem nach Brugsch u. a. vermehrte und erleich-

[1]) Jansen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, 3—4.



terte Salzdiurese anzunehmen ist. Bei 2 Patienten — Hypothyreotikern — gaben wir durch 1 Woche hindurch 0,6—1,0 Thyreoidin täglich ohne eine bemerkenswerte Steigerung der Ausscheidung zu erzielen.

Bei den ausgesprochenen Asthenikern ist nach unserem Material die Ausscheidung durchaus vom allgemeinen Ernährungs- und Suffizienzzustand abhängig. Die beiden Patienten mit ungenügender Ausscheidung befanden sich in denkbar schlechtem, verelendigtem Zustand. Auffallende Veränderungen in der Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems scheinen keinen bemerkbaren Einfluß auf die Ausscheidung zu haben.

Man findet auch bestätigt, was man aus praktischer Erfahrung weiß, daß allgemein nervöse Patienten häufig am 1. Tage eine ganz rapide Reizungsausscheidung zeigen, um dann in den Folgetagen infolge üblicher Erschöpfung auffallend gering auszuscheiden.

Wir fassen nun das Ergebnis unserer Versuche dahin zusammen, daß gesicherte Beziehungen zwischen einzelnen abgrenzbaren Konstitutionsanomalien und der Kochsalzausscheidung nicht bestehen. Die Kochsalzausscheidung ist abhängig vom Allgemein- und Ernährungszustand des Organismus und somit indirekt von der Gesamtkonstitution der Person. Der Ausscheidungsmodus bei künstlicher Zufuhr von Kochsalz bildet ein Maß für die momentane Leistungsfähigkeit des Individuums unter Ausschluß renaler oder kardialer Störungen.

(Aus dem Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbeck. Aus der Abteilung: Prof. Erich Plate und dem chem. Institut [Leiter: Dr. Joh. Feigl].)

Untersuchungen über den Purinstoffwechsel bei nicht gichtischen chronischen Arthritiden.

Von

Dr. **Friedrich Lahmeyer,**

ehemals Assistenzarzt der Abteilung, jetzt Badearzt in Wildbad im Schwarzwald.

Jeder Arzt, der sich viel mit der Behandlung chronischer Arthritiden befaßt, erhält von seinen Patienten häufig die Frage vorgelegt, „ist meine Erkrankung gichtisch, muß ich nach einer bestimmten Diät leben?" Wie schwer diese Frage oft zu beantworten ist, wissen wir alle. Und doch ist es schon im Hinblick auf die evtl. einzuschlagende diätetische Therapie von eminent praktischer Wichtigkeit, hier Klarheit zu schaffen. Bei der echten regulären Gicht, die charakterisiert ist durch Anfälle und nachweisbare Ablagerungen von Monourat im Gewebe, haben wir es mit einem scharf umrissenen und leicht abgrenzbaren Krankheitsbild zu tun. Hingegen ist die Differentialdiagnose zwischen der atypischen Gicht im Sinne Goldscheiders und manchen chronischen Arthritiden am Krankenbett außerordentlich schwer oder fast unmöglich zu stellen. Goldscheider [1]) selbst hält es für sehr wahrscheinlich, daß bei noch sehr viel mehr Fällen, als es die mit den Symptomen der atypischen Gicht behafteten erkennen lassen, eine gichtische Stoffwechselstörung zugrunde liegt, daß aber die Beweismittel meist dafür fehlen. Die von ihm angegebenen Hauptsymptome der atypischen Gicht sind: Bursae, Tophi und weiches Gelenkknirschen. Auch Kraus und His[2]) haben verschiedentlich darauf hingewiesen, daß die Gicht häufiger als man annimmt in der Form chronischer Arthritiden mit symmetrischer Anordnung, Schwellung der Kapsel usw. ohne akute Gelenksymptome verlaufe.

Nehmen wir zur Differentialdiagnostik unsere Kenntnisse über die Stoffwechselstörung bei der Gicht zur Hilfe, so können wir allein aus hohen Harnsäurewerten im Blut auch keinen Schluß ziehen, da einmal eine Reihe anderer Krankheiten dieselbe Erscheinung zeigen, und außerdem, wie Gudzent[3]) unlängst gezeigt hat, gerade die schwersten Gichtiker niedrige oder mittlere Harnsäurewerte im Blut haben. Nur dies



können wir als eine gesicherte Tatsache ansehen, daß der Gichtiker die von außen zugeführte, sogen. exogene Harnsäure verschleppt oder unvollkommen ausscheidet.

Diese Eigenart des gichtischen Stoffwechsels ist denn auch in den letzten Jahren besonders von Umber und von Brugsch zur Differentialdiagnose bei zweifelhaften Gichtfällen herangezogen, indem durch einen Stoffwechselversuch die Harnsäureausscheidungsverhältnisse geprüft wurden. Im Gegensatz dazu hatten wir uns zur Aufgabe gestellt, den Purinstoffwechsel zu untersuchen nicht bei gichtverdächtigen Arthritiden, sondern gerade bei solchen Arthritiden verschiedenster Art, die klinisch weder unter den Begriff der Gicht noch den der atypischen Gicht Goldscheiders fallen.

Das Prinzip der erwähnten Versuche besteht bekanntlich darin, der Versuchsperson, nachdem dessen endogene Ū-Ausscheidung durch gleichförmige purinfreie Diät möglichst konstant gemacht ist, eine bestimmte Menge von Ū oder Ū-Bildnern zuzuführen. Diese Zuführung kann entweder nach der ursprünglichen Methodik von Brugsch und Schittenhelm durch Verfütterung oder durch Injektion von harnsauren Salzen in die Blutbahn erfolgen (Umber, Gudzent). Letztere Methode, die speziell zur Feststellung des Verhaltens der Ū im Blut, ihrer Abwanderung in die Gewebe und ihrer Ausscheidung durch die Nieren gebräuchlich ist, haben wir nicht angewandt, besonders, da nach den neuesten Untersuchungen von Bornstein und Griesbach[4]) die Frage der Unzerstörbarkeit der Ū im Blut noch längst nicht einheitlich beantwortet zu sein scheint.

Uns lag daran, uns den natürlichen Verhältnissen möglichst zu nähern und das Verhalten des Gesamtorganismus gegenüber der auf normalem Wege zugeführten Ū zu studieren ohne Rücksicht, ob die Störungen in einer veränderten Darmresorption, in fehlender Fermentwirkung, in einer Retinierung seitens der Leber oder der Gewebe oder in mangelhafter renaler Ausscheidung begründet liegen. Und zwar gaben wir 5 g Natr. nuclein per os. Selbstverständlich verwandten wir zu unseren Versuchen nur Personen, deren Verdauungs- und Ausscheidungsorgane keinerlei Funktionsstörungen erkennen ließen (Ausnahme Fall 10). Nach Gudzents neuesten Untersuchungen finden wir auch bei nicht gichtischen Krankheiten mit notorisch bekannt hohen Blut-Ū-Werten — der Tabes, der Lungentuberkulose leichten Grades, der Glomerulonephritis, dem Greisenalter und dem Alkoholismus — eine verschleppte Ausscheidung der Ū nach Injektionen von Natriumurat in die Blutbahn, wenn auch bei weitem nicht in dem Maße, wie bei der Gicht. Keine dieser erwähnten Komplikationen lag bei unseren Gelenkfällen vor. Um weitere Fehlerquellen auszuschließen, wurden keine Fälle mit Fettleibigkeit oder auch nur besonders hohem Körpergewicht (ausgenommen



Fall 10) verwandt, da nach den Untersuchungen von Faber und Gottlieb[5]) ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen dem Gewicht und der Fähigkeit eines Menschen, eingeführte Purinstoffmengen prompt auszuscheiden, besteht.

Zu unserer Versuchsmethodik sei noch folgendes bemerkt: Die Erreichung einer gewissen Konstanz der täglichen endogenen $\bar{U}$-Werte macht außerordentliche Schwierigkeiten, ist aber natürlich von großer Wichtigkeit. Die tägliche endogene $\bar{U}$-Ausscheidung ist ein äußerst labiler Faktor, der auf die geringsten Änderungen im Energiehaushalt des Körpers reagiert. Eine absolute Konstanz zu erhalten, ist uns überhaupt unmöglich gewesen. Mit gewissen Schwankungen des endogenen U-Spiegels aus zum Teil unerklärlichen Gründen, müssen wir auch bei ganz einwandfreier Versuchsanstellung rechnen. Es wurden nur ganz zuverlässige selbstinteressierte Patienten genommen, da andernfalls auch bei schärfster Kontrolle eine Störung des Versuchs durch den Patienten jederzeit möglich wird. Ein Kontrollversuch am Gesunden wurde als Selbstversuch gemacht. Der endogene Wert setzt sich zusammen 1. aus den Nucleoproteiden zerfallender Zellen, abgestorbener Leukocyten usw., 2. aus dem im Stoffwechsel des lebenden Muskels dauernd gebildeten Hypoxanthin, 3. aus dem purinhaltigen Sekret der Verdauungsdrüsen (nach Hirschstein[6]) 70% der endogenen $\bar{U}$). Den Faktor 1 können wir nicht beeinflussen, 2 haben wir gleichgesetzt durch möglichst gleichmäßige Energieausgaben. Die Patienten blieben entweder die ganze Zeit zu Bett oder standen täglich dieselbe Zeit auf bei täglich derselben physikalischen Behandlung, die meist in Massageübungen und Bewegungsbädern bestand. Schweißtreibende Prozeduren wurden während des Versuchs nicht angewandt. 3 wurde gleichgesetzt durch eine jeweilig dem Kalorienbedürfnis und subjektivem Geschmack angepaßte, absolut gleichmäßige purinarme Diät, die täglich in genau denselben Grammengen zugewogen wurde. An Nahrungsmitteln wurde gegeben: Weißbrot, Kartoffeln, Butter, reines Schmalz, Marmelade, Milch, Eier, Reis, Gries, Nudeln, Käse, Äpfel, Fruchtsaft und Kornkaffee. Coffein haben wir vermieden. Ob die Methylpurine im Körper zu U umgebaut werden können, erscheint zum mindesten fraglich, aber sicher ist, daß Coffein eine vermehrte U-Ausscheidung bewirkt, und zwar auf nervösem Wege ähnlich der Piqûre via Zentralnervensystem, Sympaticus—Leber [Brugsch)[7]]. Jegliche Medikamente wurden natürlich fortgelassen. Genaue Gewichtskontrolle hat stets ein Gleichbleiben oder eine unwesentliche Zunahme des Körpergewichts der Patienten während des Versuchs ergeben; es ist wichtig, hierauf zu achten, da eine Körpergewichtsabnahme durch Hunger stets mit einem Fallen der ausgeschiedenen $\bar{U}$-Menge verbunden ist. Wir haben unsere Versuche bei Frauen stets so gelegt, daß die Zeit der Menses, während der ein Sinken



der Harnsäureausfuhr auftritt, außerhalb der Versuchstage fiel. Trotz aller dieser Vorsichtsmaßnahmen haben wir nur bei einem kleinen Teil unserer Versuchspersonen eine auch nur annähernde Konstanz der täglichen Ū-Ausscheidungen gefunden; es traten Schwankungen bis zur Höhe von 60% auf den Minimalwert berechnet auf. Als Durchschnitt können wir Schwankungen von 40% rechnen. Dies widerspricht der in den meisten Lehrbüchern (z. B. Umber und Brugsch) zu findenden Behauptung, daß der endogene Ū-Wert beim einzelnen Individuum eine konstante Größe sei. Abel[8]) hat sich schon 1914 auf dem Kongreß für innere Medizin dagegen ausgesprochen. Der endogene Ū-Wert ist „keine Körperkonstante, sondern der Ausdruck eines jeweiligen Zustandes, der dem konstanten Tonus im vegetativen Nervensystem und der Konstanz der Verdauungsdrüsenarbeit entspricht". Ebenso kommen Andree und Wendt[9]) in einer kürzlich erschienenen Arbeit über den Einfluß einiger darmwirkender Arzneimittel auf die endogene Ū-Ausscheidung auf Grund nur ärztlicher Selbstversuche zu dem Schluß, daß die Normalschwankungen der endogenen Ū-Ausscheidung bei konstanter purinarmer Kost sich auf 20 bis 30% belaufen.

Aus allen diesen Gründen haben wir, um einen möglichst genauen Mittelwert zu erhalten, die Dauer der purinfreien Ernährungsweise vor der Belastung, abgesehen von einem Fall, auf mindestens 14 Tage bemessen.

Was den so gefundenen Durchschnittswert der endogenen Ū-Ausscheidung anlangt, so haben wir „niedrige" Werte (im Sinne von Brugsch-Schittenhelm) unter 0,4 g pro die, wie sie für Gicht charakteristisch sein sollen, unter unseren 17 Versuchsfällen keinmal gefunden. Die Mehrzahl unserer Durchschnittswerte lag „normal hoch", „übernormal hohe" Werte zwischen 0,7 und 0,9 g fanden wir 6 mal. In dem doch absolut einwandfreien Selbstversuch (Fall 1) war der Mittelwert 0,91 g. Fall 10 wies sogar einen endogenen Ū-Wert von 1,35 auf, vielleicht könnte eine Erklärung für diesen hohen Ū-Wert einmal in dem hohen Körpergewicht des Patienten oder aber auch in einer beginnenden Cirrhosis hepatis gesucht werden. Sind nun diese hohen Ū-Ausscheidungswerte nicht ein absoluter Beweis für einen normalen Ablauf des Purinstoffwechsels? Wir möchten uns da der Lindemann, schen[10]) Auffassung anschließen, auch er fand bei chronischen Arthritiden normale endogene Ū-Werte bei gleichzeitig verschleppter Retention der exogenen U, er erklärte sich diese Tatsache im Sinne der v. Noordenschen Anschauungen über verschiedene Grade von Toleranz gegenüber Purinbildnern, und nahm auch für seine Fälle an, daß sie zwar den Abbau der endogenen U noch bewältigen konnten, einer vermehrten Zufuhr exogener U gegenüber jedoch Insuffizienzerscheinungen zeigten.

Bei der Beurteilung der Belastungsprobe mit 5g Natr. nuclein. herrscht Übereinstimmung darüber, daß man auf die quantitative Ausscheidung



keinen allzu großen Wert legen darf. Einwandfreie Schlüsse kann man nur aus den zeitlichen Verhältnissen ziehen. Wie lange braucht nun der normale Organismus, um sich der exogenen Ū wieder zu entledigen? Hierüber divergieren die Ansichten zwischen einer Zeitdauer von 1 bis 4 Tagen.

Nach Brugsch und Schittenhelm ist eine Ausscheidung, die länger als 48 Stunden dauert, schon als Verschleppung zu werten. Keiner von unseren Versuchspersonen hat in den ersten 24 Stunden nach der Verabreichung, die morgens 8 Uhr geschah, wesentlich erhöhte Werte ausgeschieden. Dies erscheint auch gar nicht so verwunderlich, da nach den Versuchen von Gudzent die eingeführte Ū am 1. Tage in die Gewebe abwandert und erst am 2. und 3. Tage ausgeschieden wird. Unseres Erachtens wird sich diese Beurteilung der Ausscheidung auch nie im Sinne eines Rechenexempels vollziehen lassen, sondern man wird jeden Fall auf seine Besonderheiten hin betrachten und aus der Gesamtheit der Ausscheidungsverhältnisse in der Vor- und Nachbelastungsperiode seine Schlüsse ziehen. Wenn wir uns der oben erwähnten Normalschwankungen des endogenen Wertes erinnern, so müssen wir natürlich auf die Belastungsprobe hin sehr grobe Ausschläge verlangen, um das Resultat verwerten zu können, also müssen auch die Unterschiede zwischen Verschleppung und Retention einerseits und normaler Ausscheidung andererseits sehr deutliche sein.

Im allgemeinen gesagt, kann dann eine absolute Retention angenommen werden, wenn die Werte der Nachbelastungsperiode überhaupt nicht größer oder sogar kleiner werden als der Durchschnittswert der Vorperiode. Eine Verschleppung ist dann anzunehmen, wenn ein Ansteigen der Ū-Ausscheidungskurve erst etwa am 4. Tage beginnt.

Wir haben im ganzen 17 Fälle untersucht, es soll im folgenden nur ein ganz kurzer Auszug der jeweiligen sehr umfangreichen Versuchsprotokolle gegeben werden. Zunächst die Fälle mit normalen Ausscheidungsverhältnissen:

Fall 1. Selbstversuch. 32 J. Diagnose: Gesunder.

Laufende Nummer des Versuchtages	Urinmenge	Ū-Gehalt in g
Durchschnittswert der Vortage		0,91
8.	1400	0,90
+ 9.	1300	1,11
10.	2200	1,92
11.	1950	1,95
12.	1150	0,97
13.	1100	0,94

Gleiche Blut Ū-Werte am 8. und 13. Tag.

Fall 2. Albert S., 50 J. Diagnose: Arthritis def. der rechten Hüfte. Ursache: rein mechanisch durch dauernde Mehrbelastung des von Kindheit an um 2 cm verkürzten rechten Beins.

+) Bedeutet den Tag der Belastung mit 5 g Na. nuclein.



Laufende Nummer des Versuchtages	Urinmenge	Ū-Gehalt in g
Durchschnittswert der letzten 10 Vortage		0,80
23.	1450	0,56
24.	1500	0,47
+25.	1350	1,06
26.	2550	1,85
27.	1900	1,62
28.	1750	1,02
29.	1700	0,97

Blut Ū-Wert am 5. und 24. Tag je 4,1 mg, am 29. Tag 3,3 mg.

Fall 3. Martha W., 32 J. Diagnose: Mit fieberhaften Schüben verlaufende chronische infekt. Polyarthritis, Ausgangspunkt: Tonsillen und Nierenbecken.

Laufende Nummer des Versuchtages	Urinmenge	Ū-Gehalt in g
Durchschnitt der 10 letzten Vorversuchstage		0,71
13.	900	0,70
14.	800	0,81
+15.	1210	1,10
16.	650	1,87
17.	1150	0,91
18.	890	0,92
19.	525	0,68

Blut-Ū am 5. Versuchstag = 2,6, am Tage vor der Belastung 1,5, am Schluß des Versuches 1,7.

Also bei allen 3 Fällen tritt auf die Belastung hin eine prompte wesentliche Steigerung der Ū-Ausfuhr weit über 100% über den Mittelwert der Vorperiode berechnet auf, die nach 3—4 Tagen wieder zum vorherigen Durchschnittswert der endogenen Ū herabsinkt.

Im Gegensatz hierzu folgende Fälle:

Fall 4. Antonie F., 49 J. Keine Gicht in der Familie. Seit 8 Jahren bestehendes Gelenkleiden ohne akute Exacerbation, ohne Fieber. Diagnose: Periarthritis destruens mit Kapselschrumpfung und Subluxationsstellung der Gelenke. Keine Bursae oder Tophi, ausgesprochen grobes Gelenkcrepitieren.

Laufende Nummer des Versuchtages	Urinmenge	Ū-Gehalt in g	
Durchschnitt von 10 Vortagen		0,67	
18.	1525	0,88	
+ 19.	1120	0,92	Durchschnitt = 0,57 (19.–25.)
20.	1175	0,76	
21.	1210	0,40	
22.	1050	0,47	
23.	1470	0,49	
24.	810	0,30	
25.	1230	0,51	
+ 26.	1180	0,47	Durchschnitt = 0,49 (26.–31.)
27.	1100	0,46	
28.	1100	0,42	
29.	1300	0,54	
30.	1050	0,42	
31.	1125	0,66	

+) Bedeutet den Tag der Belastung mit 5 g Na. nuclein.

Bei der 1. Belastung am 19. Versuchstag tritt also an 2 aufeinander folgenden Tagen eine ganz minimale Steigerung über den vorherigen Mittelwert auf, während letzterer von dem Durchschnittswert der Belastungsperiode bei weitem nicht erreicht wird. Die 2. Belastung wird mit einem noch weiteren Heruntergehen des Ū-Wertes beantwortet. Entsprechende Blutwerte: am Anfang des Versuches 2,2 mg, vor der 1. Belastung 1,8 mg, am Ende des Versuchs 2,3 mg.

Fall 5. Hermine R., 57 J. Keine hereditäre Belastung. Seit 2 Jahren Gelenkschwellungen. Kugelige Schwellung beider Kniegelenke, Ergüsse in einigen Fingergelenken. An den Hüft-, Fuß- und Zehengelenken chronische arthritische Veränderungen. Grobes Gelenkknirschen, keine Tophi, keine Bursae, leichte Fieberbewegungen. Leichte rechtsseitige Pyelitis. Nach Exstirpation der rechten Niere, die wir als wahrscheinliche Infektionsquelle ansahen, blieben weitere Nachschübe aus, so daß wir die Diagnose auf infektiöse chronische Polyarthritis stellten. Die zurückgebliebene Niere hat sich als völlig funktionstüchtig erwiesen, ev. Störungen der Ū-Ausfuhr können also kaum auf renaler Insuffizienz beruhen.

Laufende Nummer des Versuchtages	Urinmenge	Ū-Gehalt in g
Maximalwert der letzten 10 Tage		0,80
Durchschnittswert der letzten 10 Tage		0,66
17.	975	0,61
18.	625	0,52
+19.	775	0,54
20.	1075	0,52
21.	1000	0,66
22.	950	0,56
23.	925	0,59
24.	775	0,37
25.	950	0,73
+26.	775	0,61
27.	925	0,54
28.	1025	0,69
29.	1025	0,65
30.	1150	0,59

Also auch hier erhebt sich die Ausscheidungskurve erst am 7. Tage nach der Belastung nur um wenige Zentigramm über den Mittelwert der Vorperiode. Ebenso bei der 2. Belastung. Also deutliche Retention. Subjektiv trat jedesmal eine erhebliche Vermehrung der Beschwerden an den beiden Belastungstagen auf. Über die übrigen Fälle sei der Platzersparnis halber nur auszugsweise berichtet.

Zunächst Fall 6. Ein 69jähriger Pat., August W., mit chronischer Arthritis beider Fußgelenke, mit zeitweiligen akuten Exacerbationen, gleichzeitige Versteifung der Halswirbelsäule. Röntgenologisch: Vereinzelte fleckige Aufhellungen, keine Deformans am Fußskelett, geringe Zackenbildung an den Wirbelkörpern. Keinerlei Gichtsymptome. Hier ergibt die Belastungsprobe zunächst gleichbleibende Werte, erst am 5. und 6. Tage setzt eine Steigerung von 60% über den Mittelwert der Vorperiode ein, in der die größten Schwankungen sonst nur 26% betrugen. Pat. war 22 Tage konstant purinfrei ernährt. Mittlere konstante Blut-Ū-Werte. Hier liegt also einwandfreie Verschleppung vor.

Fall 7. Arthur S., 37 Jahre. Seit 12 Jahren Schwellung des linken Knies. Seit 9 Jahren zunehmende Steifigkeit der ganzen Wirbelsäule, rechten Hüfte und beider Schultern. Jetzt pralle Ergüsse in beiden Knie-, Ellbogen- und Handgelenken mit Reiskörpern in den Ergüssen. Absolute Versteifung der Wirbelsäule.



Röntgenologisch keine Anhaltspunkte für Deformans, die kleinen Zwischenwirbelgelenke sind nirgends mehr erkennbar. Diagnose: Polyarthritis chron. auf unbekannter Grundlage. Belastungsprobe ergibt am 1. Tag ein Herabgehen auf einen so tiefen Wert wie er in der 3wöchigen Vorperiode nie erreicht wurde (konträres Depressionsstadium), am 2. Tage eine auf den Mittelwert der Vorperiode berechnete Mehrausscheidung von 15%, die jedoch weit unter den Maximalwerten der Vorperiode liegt. Die nächsten Tage wieder Mittelwerte. Blut - Ū vor der Belastung 2,0 mg. 6 Tage nach der Belastung 2,9 mg. Also auch hier deutliche Retention.

Die nävhsten Fälle zeigen ebenfalls Störungen aber nicht so eindeutiger Art.

Fall 8. Kurt T., 34 Jahre. Seit 2 Jahren krank. Diagnose: Spondylitis ankylopoetica. Typus: Strümpell-Pierre-Marie. Hier treten in der Vorperiode ganz eigentümliche periodische Schwankungen auf, so daß auf 3 Tage niedriger Ausscheidung 3 Tage mit hoher Ausscheidung folgen, dies wechselt 5mal ab. Eine Erklärung hierfür läßt sich nicht finden. Auf die Belastung tritt eine Mehrausscheidung von nur 10% über den Mittelwert der letzten 8 Tage der Vorperiode ein und zwar erst am 5. und 6. Tage. Blut - Ū - Werte blieben gleich.

Bei Hedwig L. (Fall 9) bestehen seit 3 Jahren Gelenkschwellungen in den Ellbogen-, Hand- und Fingergelenken. Mehrfache hochfieberhafte Exacerbationen. 2 Finger breit unterhalb des Olekranon beiderseits je eine bewegliche Bursa, in der man härtere Teilchen fühlt. Sonst nichts für Gicht sprechendes. Diagnose: Chronische Polyarthritis. Am 1. Tag nach der Belastung sinkt die endogene U-kurve auf einen bisher nicht beobachteten Minimalwert, in den nächsten 9 Tagen erhebt sich kaum über den Durchschnittswert der Vorperiode, auf eine abermalige Belastung hin steigt sie dann etwas an und hält sich während 5 Tage auf einem um 30% gegen den Durchschnittswert erhöhten Wert, um dann schließlich wieder zu dem alten Durchschnittswert zurückzukehren. Die Kurve hat aber nie die Maximalwerte der Vorperiode überschritten. Blut-U-werte ziemlich konstant. Bei jedesmaliger Belastung stark vermehrte Schmerzen in den Gelenken. Normale Verhältnisse im Purinstoffwechsel dürften also auch hier nicht vorliegen.

Fall 10. Arthur B. ist der oben erwähnte Pat. mit dem hohen endogenen Ū - Wert von 1,35 g. Diagnose: Chronische Arthritis des rechten Kniegelenks, unklarer Ätiologie. Früher Adipositas + alc. abusus, Leberrand verdickt, auf Belastung mit 100 g Lävulose werden 23,13 g Lävulose ausgeschieden. Da demnach gewisse Funktionsstörungen seitens der Leber bestehen, kann auch der mäßigen Retention der Ū keine Beweiskraft für eine Purinstoffwechselstörung zugesprochen werden.

Fall 11: Emilie K., Periarthritis destruens, Fall 12: Hermine S., sekundär chron. Polyarthritis und Fall 13: Wilhelmine K., chronische Polyarthritis bei schwerster rhachitischer Knochendeformität, zeigen keinerlei subjektive und objektive Reaktion auf die Purinzufuhr und weisen eine deutliche und prompte Mehrausscheidung auf, wenn auch quantitativ in geringerem Maße als die Fälle 1 bis 3. 2 Pat. (Fall 14 und 15) mit chronischer Polyarthritis haben auffällige hohe Ū - Werte im Blut etwa 6 mg nach 8tägiger purinfreier Kost. Die Schwankungen der endogenen Ū - Ausfuhr sind jedoch so enorm, daß Zweifel an der absoluten Zuverlässigkeit der Versuche berechtigt sind. Da die Ausscheidungswerte in der Nachbelastungsperiode durchweg niedriger sind als in der Vorperiode, so hat es sich möglicherweise auch bei diesen Pat. um eine Retention gehandelt.

Der letzte Fall (16) gehört streng genommen nicht in den Rahmen unserer Abhandlung, insofern als es sich bei ihm nach den klinischen Symptomen höchstwahrscheinlich um Gicht handelt. Wir wollen ihn hier nur als Vergleichsversuch erwähnen.



Otto W., 48 Jahre, Maler. Seit 10 Jahren häufig wegen Neurasthenie und Gicht behandelt, niemals typische Gichtanfälle. Jetzt Myalgien im Pectoralis und Trapezius, Ergüsse und periarticuläre Schwellungen in den Hand-, Finger- und Zehengelenken. Bursa am Olecranon beiderseits tophusverdächtige Stelle am Grundgelenk der rechten großen Zehe. Röntgenologisch kleine rundliche ausgestanzte Defekte an beiden Interphalangealgelenken. Diagnose: Arthritis urica. Hier ergibt der Stoffwechselversuch ebenfalls einen erstaunlich hohen endogenen U-Wert, nämlich 1,1, als Mittel aus den sehr schwankenden täglichen Werten berechnet. Auf die Belastung tritt erst am 8. Tage eine mäßige Steigerung über den bisherigen Maximalwert auf. Blut-U vor der Belastung 5 mg, am Schluß des Versuchs 5,4 mg.

Wir sehen also bei diesem Gichtiker ganz dasselbe Verhalten im Purinstoffwechsel wie bei unseren Fällen 4—7, nämlich Verschleppung und Retention

Überblicken wir die Resultate und ziehen von unsern 16 Fällen ab: Fall 1 als gesund, Fall 16 als ziemlich sichere Gicht, und Fall 9, bei dem man infolge der Bursae evtl. auch an Gicht denken könnte, so bleiben uns noch 13 Gelenkfälle über, die man vom klinischen Gesichtspunkt aus niemals als Gicht ansehen würde. Von diesen haben 4 Fälle (Fall 4, 5, 6 und 7) eine absolut sichere Störung im Verlauf des Purinstoffwechsels, 5 Fälle haben normale Ausscheidungsverhältnisse; die übrigbleibenden 5 Fälle wollen wir als nicht absolut eindeutig außer Betracht lassen, obwohl sicher ein Teil von ihnen unter die Gruppe der Purinstoffwechselgestörten fällt.

Auffällig ist die Tatsache, daß weder die positive — „positiv" im Sinne von stoffwechselgestört — noch die negative Gruppe Repräsentanten ein und desselben klinischen Krankheitsbildes umfaßt. Wir müssen uns zwar vor Augen halten, daß wir über das Wesen vieler chronischer Gelenkerkrankungen letzten Endes nicht viel wissen. Stoffwechselstörungen oder Störungen der inneren Sekretion sind schon immer als Ursache verdächtigt worden. Umber und andere halten nicht nur die Periarthritis destruens, sondern auch die Osteoarthritis deformans für endogene Erkrankungen, was nach unserer Ansicht für die letztere nicht immer zutrifft (s. auch Fall 2).

Ob nun diese Störung im Purinstoffwechsel das primäre ist oder — was viel wahrscheinlicher — auch nur ein Symptom ebenso wie die Gelenkerkrankung einer zu Grunde liegenden unbekannten Allgemeinstörung, das wissen wir nicht.

Ebenso möchten wir die Frage der Zugehörigkeit unserer „positiven" Fälle zur Gicht hier nur streifen. Unseres Erachtens ist es überhaupt unglücklich, die Grenze der Gicht so weit zu stecken und von einer gichtischen Stoffwechselstörung im Sinne einer Störung des Purinstoffwechsels zu sprechen; denn dann müssen wir eben unsere „positiven" Fälle auch als graduelle Nuancen der Gicht ansprechen, obwohl sie mit Gicht im klinischen Sinne absolut nichts zu tun haben. Die Störung des Purinstoffwechsels ist eben absolut kein Monopol der Gicht, sondern findet sich auch bei anderen Krankheiten. Es müssen bei der



Arthritis urica noch ganz besondere bisher noch unbekannte Momente dazu kommen, die erst eine Haftung der Harnsäure im Gewebe bedingen, denn ebensowenig, wie der die Harnsäure retinierende Tabiker, Paralytiker und Phtisiker im Anfangstadium Ū im Gewebe ablagert, ebensowenig tun dies wahrscheinlich unsere „positiven" Arthritiker.

Sollte durch weitere Untersuchungen bestätigt werden, daß eine gewisse Verwandtschaft zwischen manchen chronischen Atrhritiden und der Gicht bestehen, so würde damit der vielgeschmähte und etwas vage Bouchardsche Begriff des „arthritisme" eine wesentliche Stütze erfahren. Als praktische Schlußfolgerung möchten wir aus unseren Untersuchungen ziehen, daß wir folgerichtig bei den Arthritiden, die einen gestörten Ablauf des Purinstoffwechsels erkennen lassen, diese Störung durch eine an Purinbildnern arme Ernährungsweise zu beeinflussen suchen. Die diätetische Therapie werden wir so als einen weiteren Faktor hinzuziehen zu unseren bisherigen seit langem erprobten Behandlungsmethoden chronischer Arthritiden, über die an anderen Stellen mehrfach berichtet ist[12]).

Wir sind uns bewußt, daß unsere Versuchszahl zu klein ist, um endgültige Schlußfolgerungen zuzulassen, möchten aber doch zu weiteren Versuchen dieser Art auffordern, da wir glauben, daß wir bei möglichst genauer Versuchsanordnung und bei Beachtung großer Vorsicht in der Beurteilung der Versuchsergebnisse damit doch zu praktisch verwertbaren Resultaten zu gelangen vermögen.

Die Ū-Bestimmungen wurden sämtlich im chemischen Institut des Krankenhauses unter Leitung des Institutsvorstehers, Herrn Dr. Feigl, ausgeführt. Die Harnsäure im Urin wurde kolorimetrisch nach der Methodik von Benedict und Hitchcock[13]), diejenige im Blut nach der Methode von Folin-Wu[14]) bestimmt.

Die Blut-Ū-Werte lagen mit Ausnahme von Fall 14, 15 und 16 sämtlich zwischen 1,4 und 4,0 mg in 100 ccm Blut. Und zwar waren die individuellen Werte nach etwa 8—22tägiger purinarmer Diät stets niedriger als die Werte derselben Person nach nur 8—10tägiger Diät, auch wieder abgesehen von 2 Fällen. Eine deutliche Ū-Anstauung im Blut am Schluß der Belastungsperiode konnten wir auch bei den Fällen mit ausgesprochener Retention nicht beobachten.

Um die Verteilung der Harnsäure auf Blutkörperchen und Serum festzustellen, haben wir die Blut-Ū-Bestimmung jedesmal getrennt nach Vollblut und Serum ausgeführt. Die Volumprozente der Körperchen haben wir bei normalen Erythrocytenzahlen nach dem Vorgang von W. R. Bloor[14]) auf 43% vorausgesetzt. Wir konnten so ein Resultat aus über 40 Blutwerten von insgesamt 14 Patienten gewinnen. Im Gegensatz zu Steinitz[15]), der eine ziemlich gleichmäßige Verteilung der Ū auf Serum und Körperchen fand, konnten wir doch bei der Mehrzahl der Fälle zum Teil recht erhebliche Differenzen feststellen, ähnlich wie sie auch Bornstein und Griesbach[4]) bei ihren



Versuchen erhielten. Unter unseren 43 Doppelwerten überwog 40 mal der Ū-Gehalt der Körperchen, nur 3 mal der Ū-Gehalt des Serums. Und zwar trat dies letztere bei 3 verschiedenen Patienten auch nur je einmal — scheinbar zufällig — auf, während Blutuntersuchungen derselben Patienten zu anderen Zeiten wieder ein Überwiegen des Körperchen-Ū-Gehaltes zeigten. Die Differenz zwischen beiden Werten betrug meist nicht über 30%, stieg aber einzelne Male auf 50—60%, und in dem einen der Fälle des Überwiegens des Ū-Gehaltes im Serum war das Verhältnis sogar: 0,9 mg in 100 ccm Körperchen zu 2,8 mg in 100 ccm Serum.

Eine Steigerung der Diurese auf die Verabfolgung von Natr. nuclein hin konnten wir nur einmal beobachten. Was die Verteilung der Ausscheidung auf Tag- und Nachturin anlangt, so schied die Mehrzahl der Patienten entsprechend der normalen physiologischen Ū-Retention während des Schlafes die Hauptmenge am Tage aus. 2 Patienten mit ausgesprochener Nykturie hatten bei einer gegen die Tagesurinmenge um das 4—5fache vermehrten Nachturinmenge entsprechend um das 3—4fache gegenüber dem Tageswert erhöhte Ū-Ausscheidung während der Nacht. Ein Patient mit sonst normaler nächtlicher Retention verlegte die auf die Belastung folgende Mehrausscheidung auf drei aufeinanderfolgende Nächte, während die dazugehörigen Tageswerte auf der früheren Höhe blieben. Das scheinbar paradoxe Heruntergehen der Ū-Ausscheidungskurve an den Tagen der Purinverfütterung haben Brugsch, Laqueur, später Lindemann und andere schon beobachtet. Diese von Lindemann[8]) als „konträres Depressionsstadium" bezeichnete Erscheinung haben wir bei 5 unserer Versuchspersonen gefunden. Die Ū-Ausscheidungskurve fiel dabei auf einen in der ganzen Vorperiode nie beobachteten Minimalwert. 2 von diesen Patienten schieden dann am 2. bis 4. Tage ganz prompt aus. Ob dieses konträre Depressionsstadium also wirklich ein Zeichen einer besonders schweren Stoffwechselstörung ist, wie es Lindemann meint, erscheint uns fraglich, da es vielleicht nur die Folge einer normal physiologischen hier aber besonders empfindsamen regulatorischen Funktion der Leber ist, die durch Zurückhaltung der Ū einer zu starken Überschwemmung des Blutes mit Ū vorbeugt.

Die bisherigen Veröffentlichungen in der Literatur über Purinstoffwechseluntersuchungen bei nichtgichtischen Arthritiden sind nicht sehr zahlreich, Laqueur[16]) und His[17]) haben bei chronischen Arthritiden keine Störungen der Ū-Ausscheidung gefunden (sehr geringe Versuchszahlen). v. Höslin und Cato[18]) untersuchten 12 Fälle, die 3 „positiven" Fälle waren jedoch auch klinisch stark gichtverdächtig. Verfasser halten die Purinstoffwechseluntersuchungen differentialdiagnostisch verwertbar; während Ljungdahl[19]) die Bedeutung der Ausscheidungszeit bei der Differentialdiagnose der Gicht für gering hält.



Er hat unter 12 chronischen Arthritiden 3 „positive" Fälle, klinisch war hiervon nur einer gichtverdächtig. Jedoch kann das Kontrollmaterial Ljungdahls — Ulcus ventriculi Pat. — nicht als ganz einwandfrei gelten, worauf auch Faber und Gottlieb[5]) schon hinwiesen; denn mangelhafte Appetit- und Resorptionsverhältnisse sowie Schmerzen sind sicher wichtige Faktoren beim Zustandekommen des endogenen Ū-Wertes. In der Arbeit von Lindemann[8]) über Purinstoffwechselstörungen bei Fällen von Gicht, atypischer Gicht, Purpura haemorrhagica, Erythema nodosum, Asthma bronchiale juvenile werden auch zwei Fälle von Gelenkerkrankungen beschrieben, die ein klinisches Bild ähnlich dem unsrigen und gleichzeitig Störungen in der Ausscheidung der Ū bieten. In beiden Fällen tritt auf längere Zeit hin durchgeführte purinarme Ernährung Besserung ein.

Eine Tatsache möchten wir am Schluß noch erwähnen. Plate[12]) hat in der oben zitierten Arbeit darauf hingewiesen, daß ihm unter seinen Privatpatienten ungleich häufiger Fälle von Gicht begegneten, als unter den Krankenhauspatienten. Diese Mitteilung stammt aus der Vorkriegszeit, als der großstädtische Arbeiter sicher ebensoviel purinhaltige Nahrungsmittel und häufig mehr Alkohol zu sich nahm, als der Kranke der bessersituierten Stände. Eine mögliche Erklärung dürfte sein, daß das Mehr an körperlicher Arbeit, was der Handarbeiter gegenüber dem Kopfarbeiter leistet, den Ablauf des Purinstoffwechsels in günstiger Weise beeinflußt. Erst recht sind die mit chronischen Arthritiden behafteten Menschen infolge ihres Leidens in ihrer körperlichen Ausarbeitung beschränkt; und so läge der Gedanke nicht ganz fern, in dieser mangelhaften Körperbewegung der Arthritiker eine Ursache für die Störungen im Purinstoffwechsel zu suchen.

Literatur.

[1]) Goldscheider, Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therap., **16**, 321. — [2]) His, Verhandl. d. 28. Kongr. f. inn. Med. 1911, S. 34. — [3]) Gudzent, Zeitschr. f. klin. Med., **90**, Heft 3 u. 4. — [4]) Bornstein u. Griesbach, Biochem. Zeitschr., **101**. — [5]) Faber u. Gottlieb, Zeitschr. f. physikal. u. diät. Ther., 1919, Heft 11, S. 434. — [6]) Hirschstein, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., **57**. — [7]) Brugsch, Med. Klinik 1913, Heft 1. — [8]) Abl, Verhandl. d. 31. Kongr. f. inn. Med. — [9]) Andree u. Wendt, Biochem. Zeitschr., **107**, Heft 1—3. — [10]) Lindemann, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap., **15**, Heft 3. — [11]) Brugsch, Spezielle Phathol. u. Therap. von Kraus-Brugsch. — [12]) Plate, Med. Klin. 1911, Nr. 43 u. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 51; Plate-Dethleffsen, Taschenb. d. Feldarztes, V. Teil; Stach v. Goltzheim, Med. Klin. 1920, Nr. 13; Lahmeyer, Dermat. Wochenschr. 1920, Nr. 32. — [13]) Benedict u. Hitchcock, Journ. biol. Chem. **20**. 1915. — [14]) Folin-Wu, Journ. biol. Chem., **38**. 1918. — [15]) Zit. nach Feigl, Biochem. Zeitschr., **86**, 8. — [16]) Steinitz, Zeitschr. f. physiol. Chem., **90**. — [17]) Laqueur, Berl. klin. Wochenschr. 1908, H. 19. — [18]) His, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, H. 15. — [19]) v. Hösslin u. Cato, Dtsch. Arch. f. klin. Med., **99**, 301. — [20]) Ljungdahl, Zeitschr. f. klin. Med., **79**.



(Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses der jüdischen Gemeinde in Berlin
[Direktor: Geh.-Rat Prof. H. Strauß].

Über das Verhalten des Cholesterins im Blute von Nierenkranken.

Von
Dr. **Arnold Hahn** (Laboratoriumsleiter) und Dr. **E. Wolff** aus Stockholm.

Von den zahlreichen Arbeiten über die Blutbeschaffenheit bei Nierenkrankheiten, die in den letzten Jahrzehnten erschienen sind, beschäftigt sich der ungleich größere Teil mit den Schlacken des Eiweißstoffwechsels, dem sogenannten Reststickstoff. Erst viel später hat sich das Interesse auch den Lipoidstoffen des Blutes zugewandt. Chauffard, Laroche und Grigant waren die ersten, die bei Nierenkrankheiten einen erhöhten Cholesteringehalt des Blutes nachweisen konnten. Sie fanden mit der colorimetrischen Methode Grigants als Normalwert im Blutserum einen Cholesteringehalt von 0,15—0,18%. Bei Nierenkrankheiten fanden sie meistens erhöhte Werte, 0,135—0,8%. Chauffard glaubte einen Parallelismus zwischen der Hypercholesterinämie einerseits, dem Vorkommen von Hypertonie, Retinitis und Vermehrung des Cholesteringehalts der Nebennieren andererseits nachweisen zu können. Er stellte daher die Theorie auf, daß die Hypertonie und Hypercholesterinämie die Folgen einer Hyperfunktion der Nebennieren seien, und daß die Retinitis, bei welcher Lauber und Adamük Cholesterinesterablagerungen in der Retina nachgewiesen haben, wiederum eine Folge der Hypercholesterinämie darstelle. Chauffard und seine Mitarbeiter fanden hohe Cholesterinwerte hauptsächlich bei schweren und chronischen Fällen. Bei der Betrachtung von Chauffards Fällen mit Retinitis fällt es jedoch auf, daß nur 5 Fälle einen Wert über 0,3% Cholesterin zeigten. Von diesen 5 Fällen war außerdem einer mit chronischer Glycosurie kompliziert, und 3 Fälle zeigten einen starken nephrotischen Einschlag. Klinkert, der Grigants Extraktionsmethode, im übrigen aber das Verfahren von Windaus anwendete, fand etwas höhere Normalwerte, 0,16—0,21% Cholesterin, im Serum. Bei Nierenkrankheiten kam er zu ähnlichen Ergebnissen wie Chauffard. Henes gibt an, daß eine Steigerung des Cholesteringehaltes sowohl im Blutplasma wie in den roten Blutkörperchen nach chole-



sterinreicher Mahlzeit eintritt. In 14 Fällen von chronischen Nierenerkrankungen fand er aber nur bei 4 Fällen mit schlechter Prognose eine sehr mäßige Hyperscholesterinämie. Er arbeitete mit der Extraktionsmethode von Weston-Kent und der colorimetrischen Bestimmung nach Grigant. Als Normalwerte gab er 0,11—0,18% Cholesterin an. Widal, Weill und Laudat fanden mit der Methode Grigants bei Nierenkrankheiten meistens eine Hypercholesterinämie. Die höchsten Werte wurden in Fällen mit Chlorretention, Ödemen, hoher Albuminurie, aber ohne N-Retention und ohne Retinitis, beobachtet. Zwischen Hypercholesterinämie und Hypertonie fanden sie keinen Parallelismus. Die Normalwerte waren 0,17—0,195%. Bei Nephritikern lagen die Werte zwischen 0,14 und 1,08%. Von 11 Fällen mit Retinitis hatte keiner mehr als 0,3% Cholesterin im Serum. Sämtliche hier zitierten Autoren fanden auch bei Retentionsikterus oft Hypercholesterinämie; Bürger und Beumer sowie Rosenthal und Holzer geben dasselbe an. Die Cholesterinwerte waren in diesen Fällen meistens mäßig, 0,25—0,41%; in einem Fall von Widal wurden jedoch 0,7% Cholesterin gefunden. Dabei ist nach Widal und seinen Mitarbeitern nur das freie Cholesterin vermehrt, während bei Nephritikern ebenso wie bei Gesunden im Serum hauptsächlich Cholesterinester vorhanden sind. Auch beim Diabetes wurden von diesen Autoren oft etwas erhöhte Cholesterinwerte gefunden. Doch haben die Untersuchungen von Klemperer und Umber, Apert (und Mitarbeitern) und Bang gezeigt, daß die Hypercholesterinämie beim Diabetes keineswegs konstant ist. Wo sie gefunden wird, sind die Werte meistens auch nicht sehr hoch. Klinkert fand jedoch in einem Falle 0,5% Cholesterin.

In den letzten Jahren ist über die Hypercholesterinämie bei Nierenkrankheiten wieder viel gearbeitet worden. Stepp fand mit der Autenrieth-Funkschen Methode als Normalwert im Serum 0,13—0,17% Cholesterin. Bei akuten, ebenso bei chronischen Glomerulonephritiden im 3. Stadium, und bei malignen Sklerosen fand Stepp normale Werte, bei Glomerulonephritiden im 2. Stadium Werte von 0,16—0,31% Cholesterin. Bei Nephrosen bzw. Nephritiden mit stark nephrotischem Einschlag fand er dagegen Werte von 0,31—1,12%. Bei benignen Sklerosen fand er manchmal normale, aber auch erhöhte Werte bis zu 0,40%. Er zieht aus seinem großen Material (47 Nierenfälle) den Schluß, daß bei schwerer Schädigung des Nierenparenchyms immer Hypercholesterinämie vorhanden sei, daß diese für Nephrosen charakteristisch sei, daß sie dagegen bei den zur Schrumpfung und N-Retention neigenden Fällen wenig ausgesprochen sei.

Port, der auch die Autenrieth-Funksche Methode benutzte, kam im ganzen zu ähnlichen Resultaten. Der höchste von ihm bei einer Nephrose beobachtete Wert war 0,51%. In einem Fall von maligner



Sklerose mit Retinitis und Hemiplegie fand er 0,34% Cholesterin im Serum. Mit derselben Methodik fand Beumer bei Kindern mit akuter Nephritis meistens normale Werte, bei tuberkulösen und Amyloid-Nephrosen stets erhöhten Cholesteringehalt, 0,2—0,7%. Über einen Fall von „parenchymatöser Nephritis“ mit starker Cholesterinurie, aber ohne Hypercholesterinämie, berichteten neuerdings Baumann und Hausman.

Da somit die Frage des Vorkommens und der Bedeutung der Hypercholesterinämie bei Nierenkrankheiten noch nicht einheitlich beantwortet ist, und da sie für die allgemeine Pathologie und die Klinik nach verschiedenen Richtungen von Interesse ist, erschien es wünschenswert, weitere Beiträge zur Klärung derselben zu gewinnen. Auf Wunsch von Herrn Geh.-Rat Strauss haben wir deshalb einige Untersuchungen hierüber ausgeführt.

Die Blutuntersuchungen wurden nach der etwas modifizierten Bloorschen Methode ausgeführt[1]), und zwar in den meisten Fällen nur am Serum, welches ja nach Grigant, Rosenthal und Holzer u. a. am besten die Schwankungen des Cholesteringehaltes anzeigt. Bei der Bestimmung vom Gesamtcholesterin wurden im ganzen die Vorschriften von Bloor befolgt. Für die Bestimmung von Cholesterinestern dagegen wurde das Verfahren vereinfacht. Wir fanden nämlich, daß der Tetrochlorkohlenstoff ebenso wenig wie der Petroläther die Cholesterin-Digitoninverbindung löst, dagegen für Cholesterinester ein gutes Lösungsmittel abgibt. Bei Anwendung des Tetrochlorkohlenstoffs konnte man auch eine zweite Extraktion mit Chloroform umgehen, indem die colorimetrische Bestimmung direkt in dem CCl_4-Extrakt ausgeführt wird. Bei unseren Versuchen mit dieser Methode stellte es sich jedoch heraus, daß man manchmal keine klare Lösung des bei der Liebermannschen Reaktion entstehenden grünen Farbstoffs erhält, sondern daß dieser, der anscheinend in der Mischung von CCl_4, Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure schwerlöslich ist, sich in Tropfenform an der Oberfläche sammelt und daß man bei starkem Umschütteln nur eine Emulsion erhält. Diesem Übelstande kann man aber in einfachster Weise dadurch aus dem Wege gehen, daß man zur Extraktion nur insgesamt 4 ccm CCl_4 benutzt und dann noch 1 ccm Chloroform hinzugibt. Man erzielt dann stets eine klare Lösung.

Die ganze Bestimmung gestaltet sich also folgendermaßen.

1. In ein 50- bzw. 100-ccm-Meßkölbchen läßt man aus einer Pipette genau 1,5 bzw. 3 ccm Serum oder Blut[2]) hinabfließen; dann fügt man langsam unter Umschwenken des Kölbchens Alkohol-Äther[3]) hinzu (nicht umgekehrt), bis das Kölbchen zu $^2/_3$ gefüllt ist. Nun wird auf dem Waserbade vorsichtig das in ständiger Bewegung gehaltene Kölbchen bis zum Aufkochen der Flüssigkeit erhitzt, dann abgekühlt und mit Alkohol-Äther bis zum Strich angefüllt. Umschütteln. Filtrieren.

2. a) Gesamtcholesterin. 10 ccm des Filtrats werden in einem Porzellan-

---

[1]) Der eine von uns (Hahn) hat dabei die Bloorsche Methode der Cholesterinbestimmung im Blute modifiziert sowie auch die Blutanalysen bei den 4 zuerst untersuchten Fällen ausgeführt; der andere (Wolff) hat die Untersuchungen in allen übrigen Fällen ausgeführt. Die Untersuchungsmethode für den Harn wurde von uns gemeinschaftlich ausgearbeitet.

[2]) Je nach der zur Verfügung stehenden Versuchsmenge.

[3]) 3 Teile Alkohol und 1 Teil Äther.



schälchen auf dem Wasserbade gerade bis zur Trockenheit eingedampft; der Rückstand wird 3 mal mit kleinen Mengen Chloroform ausgekocht, wobei jedesmal bis zu 1—1$^1/_2$ ccm Vol. eingeengt wird. Die Chloroformextrakte werden durch einen kleinen Wattebausch in einen graduierten 10-ccm-Meßzylinder mit eingeschliffenem Stopfen filtriert, mit etwas Chloroform nachgewaschen, bis das Vol. nach Abkühlen 5 ccm beträgt. Dann werden 2 ccm Essigsäureanhydrid und 0,1 ccm konz. Schwefelsäure hinzugegeben; die Mischung wird durchgeschüttelt und $^1/_4$ Stunde im Dunkeln stehen gelassen. In einen zweiten 10-ccm-Zylinder gießt man genau 5 ccm Cholesterinlösung, die in 5 ccm Chloroform 0,5 mgr Cholesterin enthält (Standardlösung), und fügt ebenfalls 2 ccm Essigsäureanhydrid und 0,1 ccm konz. Schwefelsäure hinzu. Nach Verlauf der $^1/_4$ Stunde werden die Lösungen im Colorimeter von Duboscq verglichen.

b) Cholesterinester. Man gibt 20 ccm des sub. 1 gewonnenen Filtrates in ein Porzellanschälchen, fügt 1 ccm alkoholische Digitoninlösung (1%) hinzu, dampft gerade bis zur Trockne ein. Hierauf gibt man etwa 6—8 ccm Tetrachlorkohlenstoff hinzu, kocht bis das Volumen des Tetrachlorkohlenstoffs etwa 1 ccm beträgt und filtriert durch ein kleines Trichterchen mit ganz kleinem Wattebausch in einem graduiertem Meßzylinder von 10 ccm mit eingeschliffenen Stopfen. Diese Operation wiederholt man 3 mal bis das Volumen des filtrierten Tetrachlorkohlenstoffs inklusive der kleinen Menge Tetrachlorkohlenstoff, die man schließlich zum Nachwaschen des Wattebüschchens verwendet, gerade 4 ccm beträgt. Dann bringt man das Volumen durch Hinzufügen von 1 ccm Chloroform auf 5 ccm und verfährt weiter wie bei a.

Da die Bloorsche Methode etwas höhere Werte gibt als die Methoden von Grigant und von Autenrieth-Funk, nach welchen die meisten Untersuchungen bei Nierenkranken bis jetzt ausgeführt wurden, suchten wir zunächst bei einigen Nierengesunden den Cholesteringehalt des Serums zu bestimmen. Bloor gibt als Normalwerte 0,18—0,29% Gesamtcholesterin an, davon etwa 60—65% als Cholesterinester.

Wir fanden bei 8 Nierengesunden (vgl. Tab. I) im Serum (bzw. Plasma) 0,17—0,25% Gesamtcholesterin, durchschnittlich 0,19%. Davon waren 57—80% Cholesterinester, durchschnittlich 64%. Diese Zahlen stimmen also gut mit den von Bloor angegebenen überein. Die Werte in dieser Tabelle sowohl wie in allen folgenden sind mit ganz vereinzelten Ausnahmen Mittelwerte zwischen gut übereinstimmenden Doppelbestimmungen. Die Blutproben wurden, wo nicht aus besonderen Gründen eine Ausnahme gemacht wurde, nüchtern aus einer Cubitalvene entnommen.

Bei 19 Fällen von Nierenerkrankungen verschiedener Art wurde im Blutserum (bzw. Plasma) der Gehalt an Gesamtcholesterin sowie an Cholesterinestern bestimmt. Die Resultate sind aus der Tab. II ersichtlich, wo auch die wichtigsten klinischen Daten angeführt sind.

Beim Betrachten der Tab. II fällt sofort der große Unterschied auf zwischen den rein oder vorwiegend vasculären bzw. glomerulären Erkrankungen (worin in diesem Zusammenhang sowohl Glomerulonephritiden als auch nichtentzündliche vasculäre Nieren-



Tabelle I. Nierengesunde.

Datum	Namen	Diagnose	Serum bzw. Plasma		
			Gesamtcholest. in %	Cholesterinester in %	Rest-N mg in %
23. X. 1920	Wi.	Chronische Trichinose	0,18	0,12	28
23. X. 1920	Ri.	„ „	0,18	0,12	—
23. X. 1920	Ra.	„ „	0,21	0,12	—
18. X. 1920	Br.	Leichte Phthise	0,25	0,16	36
19. X. 1920	Me.	Offene Phthise	0,17	0,10	36
23. XI. 1929	Wo.	Gesund	0,22	0,13	—
15. X. 1920	Sp.	Arteriosklerose	0,20	0,16	36
11. XI. 1920	Pr.	Prostata hypertr.	0,18	0,10	45

affektionen verstanden sind) einerseits und den Fällen mit ausschließlicher oder vorwiegender Beteiligung des tubulären Apparates.

Bei den vasculären bzw. glomerulären Erkrankungen haben wir durchweg Cholesterinwerte gefunden, die innerhalb der Grenzen des Normalen liegen. Auch das Verhältnis zwischen Gesamtcholesterin und Cholesterinestern war ungefähr dasselbe wie die Nierengesunden. Etwa 65% des Gesamtcholesterins war in Form von Estern vorhanden.

Ganz anders sehen die Befunde bei Fällen mit ausgeprägt nephrotischem Charakter aus. Von 5 Nephrosen zeigte nur eine einen normalen Wert, und zwar ein ganz leichter Fall, der schnell vorübergehendes Ödem aufwies und eine Albuminurie, die bald bis auf eine geringe Restalbuminurie zurückging. Die 4 übrigen Fälle zeigten eine bedeutende Hypercholesterinämie; das Serum enthielt hier 0,43—1,00% Cholesterin[1]), Zahlen die das Doppelte bis Vierfache des Normalen ausmachen. Unser höchster Wert, 1%, ist annähernd von derselben Größe wie die beiden höchsten in der Literatur erwähnten (ein Fall von Widal mit 1,08% und einer von Stepp mit 1,12%). Dieser Wert wurde bei einem Patienten mit luetischer Nephrose beobachtet. Das Serum war in diesem Falle nicht milchig, sondern nur ganz leicht getrübt.

In 4 Fällen waren sowohl die vasculären bzw. glomerulären Veränderungen wie auch die nephrotischen Züge ziemlich ausgeprägt. In 2 von diesen Fällen, einer sekundären Schrumpfniere und einer benignen Sklerose mit nephrotischem Einschlag, wurde ein erhöhter Cholesteringehalt des Serums beobachtet und zwar 0,40 bzw. 0,33%.

[1]) Hierbei wird mit den höchsten in jedem besonderen Fall gefundenen Werten gerechnet.



Tabelle II. Nierenkranke.

Namen	Datum	Diagnose		Cholesteringehalt d. Serums bzw. Plasmas: Gesamtcholesterin in %	Cholesterinester in %	Blutdruck in mm Hg	Rest-N in mgr %	Funktionsprüfung (Akkomodationsversuch)	Sonstige Bemerkungen
Tuc.	22. X. 1920	Leichte subakute Glomerulonephritis	Glomerul. bzw. vascul. Formen	0,26	0,16	100	39	Gut	Ödemfrei
	2. XI. 1920			0,20	0,15				
Schl.		„ chron. „		0,23	0,18	130	36	Verdünnung schlecht	„
Pr.		„ „ „		0,18	0,09	160	58		„
Schn.		„ Graviditätsnephritis		0,18	0,12		56		
Bro.		„ chron. Glomerulonephritis		0,17	0,11	115	53	Gut	„
Ge.		„ „ „		0,26	0,17	115	42	Gut	„
Wa.		Subchr. hämorrh. anhypert. Nephritis		0,17	0,10	100	90		„
Tug.		Arterioskler. Schrumpfniere, Urämie †		0,13	0,09	220	130		Ganz geringe Ödeme
Mu.		Finalstad. d. „ „ †		0,19	0,11	200	185		Ein paar Tage ante exitum untersucht
Eh.		Schrumpfniere mit uräm. Symptomen		0,19	0,12	230	56		Retinitis
Re.		Mischnephritis	Mischformen	0,23	0,10	117	44—80		
Go.		Chronische Mischnephritis		0,27	0,17	180	70		Ödemfreies Stadium
Ja.		Sek. Schrumpfniere m. nephrot. Einschl.		0,40	0,27	210	94	Schlecht	Retinitis. Starke Alb.
Bri.	19. XI. 1920	Benigne Sklerose m. nephrot. Einschlag		0,33	0,20	250	45		Leichte Ödeme; bis $8\,^0/_{00}$ Alb.
	29. XI. 1920			0,33	0,21				
Ma.		Leichte luetische Nephrose	Nephrosen	0,19	0,11	110	47	Gut	Keine Ödeme. Rest-Alb.
Ke.	XII. 1919	Chronische Nephrose (mit Glomerulonephritis)		0,43	0,16	170	26—57		Hydrops universal.
	16. I. 1920			0,29	0,16			Schlecht	Retinitis. Bis $24\,^0/_{00}$ Alb.
Je.		Luetische Nephrose		1.00	0,74	120	49		Keine Ödeme
Bä.	26. X. 1920	Chronische Nephrose		0,68	0,53				Ödeme
	15. XI. 1920			0,55	0,38	110	39	Schlecht	Bedeutende Albuminurie
	23. XI. 1920			0,42	0,26				
Ap.	2. XI. 1920	Chronische Nephrose		0,35	0,21	100	34	Gut	Ödemfreies Stadium; z. Z. $< 2\,^0/_{00}$ Alb.
	8. XI. 1920			0,44	0,28				

Das Verhältnis zwischen Cholesterinestern und Gesamtcholesterin wechselte in den mit Hypercholesterinämie verlaufenden Fällen recht beträchtlich, indem von dem gesamten Cholesterin 37—75% in Form von Estern vorhanden waren. Die erstere Zahl rührt von dem Fall Ke. her, wo also die Vermehrung hauptsächlich das freie Cholesterin betraf; sonst waren in sämtlichen Fällen sowohl freies Cholesterin wie auch Cholesterinester an der Vermehrung beteiligt.

In zwei Fällen von Nephrosen (Bä. und Ke.) wurden in einer Periode von Ödemschwund und klinischer Besserung sinkende Cholesterinwerte beobachtet. Der Parallelismus war jedoch nicht vollständig, indem bei Bä. das Cholesterin schon zu sinken begann, ehe die Gewichtskurve ihren Höhepunkt erreicht hatte. An einen direkten Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und Ödemen ist übrigens um so weniger zu denken, als in dem Falle Je. der den höchsten Cholesterinwert zeigte, Ödeme überhaupt nicht vorhanden waren.

Eine Beziehung zwischen N-Retention und Hypercholesterinämie konnte, wie ein Blick in die Tabelle II zeigt, nicht festgestellt werden. Ebensowenig ließ sich ein Parallelismus zwischen Hypercholesterinämie und Hypertonie nachweisen.

Retinitis kam in drei Fällen vor, von welchen der eine einen normalen, die zwei anderen einen erhöhten Cholesterinwert zeigten.

Es schien uns noch von Interesse über die Cholesterinurie einige Versuche anzustellen. Bekanntlich hat man schon lange vereinzelte Beobachtungen über Lipurie bei Nephritis gemacht, so hat z. B. Ridder einen Fall von Nephrose beschrieben, bei welchem sowohl Neutralfett wie Fettsäurekristalle und Lipoidtröpfchen ausgeschieden wurden, und Barberio hat einen Fall mitgeteilt, wo monatelang etwa 0,55% Cholesterin im Harn vorhanden waren. Besonders wurde aber durch die Arbeiten von Munk die Aufmerksamkeit auf die Lipoidurie bei Nierenkrankheiten gerichtet, indem dieser Autor das Vorkommen von doppeltbrechenden Substanzen (= Cholesterinestern) im Harn für ein diagnostisches Merkmal der chronisch-degenerativen Nierenerkrankungen erklärte, wobei er die Cholesterinester für rein nephrogene Produkte ansah. Dagegen haben aber Geuck und Gross die Lipoidurie als alimentär oder jedenfalls alimentär beeinflußbar betrachtet und auch experimentell diese Ansicht zu stützen gesucht.

Da eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung des Cholesterins im Harn unsres Wissens noch nicht angegeben worden ist, so versuchten wir die Bloorsche Methode auch diesem Zwecke zu adaptieren. Zum normalen Harn wurden bestimmte Mengen Cholesterin in alkoholischer Lösung hinzugefügt. Dann wurden 25 ccm von diesem mit Cholesterin versetzten Harn zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand wiederholt mit kleinen Mengen kochenden Alkoholäthers (3 Teile Alkohol und 1 Teil Äther) auf dem Wasserbade extrahiert. Die Extrakte wurden in einem 50-ccm-Kölbchen vereinigt und das Kölbchen nach Abkühlen



mit Alkoholäther bis zum Strich angefüllt. Von dem filtrierten Extrakt wurden dann 20 ccm (entsprechend 10 ccm Harn) zur colorimetrischen Bestimmung des Gesamtcholesterins verwendet, die genau so wie im Blutserum ausgeführt wurde.

Die ersten Versuche ergaben ein wenig günstiges Resultat, indem von den hinzugesetzten Cholesterinmengen nur etwa die Hälfte wiedergefunden wurde. Der Grund hierfür war die Schwierigkeit, aus dem beim Eindampfen des Alkoholätherextrakts entstehenden Rückstand das Cholesterin mit Chloroform zu extrahieren. Es bildet sich nämlich hierbei eine wachsähnliche Masse. Wenn man aber diese jedesmal gut mit dem Chloroform verrührt, wobei sie Tröpfchenform annimmt, und wenn man 4mal extrahiert, jedesmal bis zu weniger als 1 ccm eindampfend, so kann man eine vollständige Extraktion erzielen. So wurden z. B. in einem Fall zu 25 ccm Harn 5 mgr Cholesterin hinzugefügt. In 20 ccm Alkoholätherextrakt wurde 1 mgr, in 10 ccm 0,5 mgr Cholesterin gefunden, also genau die berechnete Menge. Störend kann es bei der colorimetrischen Bestimmung allerdings wirken, daß bei stark gefärbtem Harn das Chloroformextrakt manchmal einen schwachgelben Farbton annimmt[1]). Mit Tierkohle vorher zu entfärben ist leider nicht möglich, da das Cholesterin zum größten Teil von der Kohle adsorbiert wird. Ob ein anderes von den gebräuchlichen Entfärbungsmitteln zu diesem Zweck besser geeignet ist, darüber haben wir vorläufig noch keine Versuche angestellt.

Mit dieser Methode untersuchten wir nun den Harn in einigen Fällen von Nierenkrankheiten. In einem Fall von leichter subakuter Glomerulonephritis, Patient Tuc., wurde kein Cholesterin im Harn gefunden. Bei einer chronischen Mischnephritis, Pat. Go., kamen Spuren vor, die kaum quantitativ bestimmbar waren. In einem Fall von chronischer Nephrose, Pat. Bä., bei welcher manchmal doppeltbrechende Substanzen in spärlicher Menge mit dem Polarisationsmikroskop gefunden wurden, war auch stets Cholesterin colorimetrisch nachzuweisen, und zwar in einer Menge von 1—2,5 mgr in 1000 ccm Urin. Bei einer anderen Nephrose, Pat. Ap., welcher sich übrigens in ödemfreiem Stadium befand und sich subjektiv ganz wohl fühlte, wurde dagegen nie Cholesterin gefunden.

Bei diesen beiden Nephrosefällen wurde auch ein Cholesterinfütterungsversuch angestellt. Das hierzu erforderliche Cholesterin wurde aus ökonomischen Gründen in dem Laboratorium des Krankenhauses aus Gallensteinen, durch Extraktion mit Äther im Soxhletapparat und Umkrystallisieren aus heißem Alkohol, hergestellt.

Die Patienten erhielten 3 Tage lang eine gleichförmige, salzarme Kost. Vom ersten und dritten Tage wurde eine Probe der 24stündigen Harnmenge untersucht. Am zweiten Tage, dem Versuchstage, wurde morgens nüchtern eine Blutentnahme gemacht. Zum Frühstück wurden den Patienten 5 g Cholesterin in Schleimsuppe verabreicht. Vor dem Frühstück mußten die Patienten ihre Blase entleeren. Während der ersten 9 Stunden nach der Cholesterinmahlzeit wurde dann der Harn in 3stündigen Portionen gesammelt. Der weiterhin bis zum nächsten Morgen ent-

[1]) Wir wollen besonders darauf aufmerksam machen, daß Gallenfarbstoff auch in einer anderen Richtung störend wirken kann; das Bilirubin gibt nämlich bei Zusatz von Essigsäureanhydrid und konz. H_2SO_4 eine rote Farbe, die später in blau und grünlich übergeht.



leerte Urin wurde noch für sich gesammelt. Vier bzw. fünf Stunden nach der Cholesterinmahlzeit wurde eine zweite Blutentnahme gemacht.

Bei der Patientin Bä. verlief der Versuch folgendermaßen:

	Harnmenge in ccm	mgr. Cholest. in 10 ccm Harn		mgr. Cholest.
Vorversuchstag	1350	0,25		34,0
Versuchstag, nüchtern	210	0,25	S: a 22,8	5,25
„ erste 3-St.-Per.	46	0,30		1,35
„ zweite „	75	0,36		2,7
„ dritte „	160	0,22		3,5
Rest der 24 St.	500	0,20		10,0
Nachversuchstag	1250	0,167		20,9

Es konnte also nur nach 3 und 6 Stunden ein geringer prozentualer Anstieg, aber keine vermehrte Gesamttagesausscheidung nachgewiesen werden. Im Blutserum war dabei der Befund folgender:

	Gesamtcholest.	Cholesterinester
Nüchtern	0,54%	0,38%
5 Stunden nach Cholesterinmahlzeit	0,53%	0,37%

Es war also eine alimentäre Hypercholesterinämie nicht nachzuweisen.

Bei dem Pat. Ap. konnte weder vor der Cholesterinmahlzeit noch in irgendeiner der folgenden Harnportionen Cholesterin nachgewiesen werden. Im Blutserum wurde die paradoxe Erscheinung beobachtet, daß die Cholesterinwerte 4 Stunden nach der Mahlzeit nicht unwesentlich niedriger waren als die Nüchternwerte.

	Gesamtcholest.	Cholesterinester
Nüchtern	0,44%	0,29%
4 Stunden nach der Cholesterinmahlzeit	0,34%	0,25%

Nach vorstehendem erscheint es überhaupt fraglich, ob bei diesen Versuchen das Cholesterin tatsächlich resorbiert worden ist. Die Frage der Resorption des Cholesterins im menschlichen Darme ist an sich noch nicht endgültig geklärt. Denn die von Henes beobachtete Steigerung des Cholesteringehalts des Blutes nach cholesterinreicher Mahlzeit wurde von Widal (und seinen Mitarbeitern) auch nach fettreicher Mahlzeit ohne Cholesterin beobachtet. Andererseits haben Rouzaud und Cabonis keine alimentäre Steigerung des Cholesteringehaltes des Blutes nach einer durchschnittlich beschaffenen Mahlzeit gefunden. Möglich wäre es übrigens, daß die Verhältnisse beim Menschen ähnlich liegen wie beim Hunde, wo nach Bang das Cholesterin nur bei gleichzeitiger Fütterung mit bedeutenden Mengen anderen Fettes gut resorbiert wird. Jedenfalls sprechen unsre eben geschilderten Ver-

suche nicht zugunsten der Theorie einer alimentären Cholesterinurie.

Während die meisten unserer Blutuntersuchungen nur dem Serum gegolten haben, haben wir doch in einigen Fällen auch noch vergleichende Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Gesamtblutes und des Plasmas angestellt.

Es wird angegeben, daß der Cholesteringehalt der roten Blutkörperchen nicht so großen Schwankungen unterworfen sei wie derjenige des Serums (Grigant und Huillier, Rosenthal und Holzer). Es finden sich aber keine Angaben über das Vorkommen einer bedeutenden Steigerung ihres Cholesteringehaltes, der normal ungefähr demjenigen des Serums gleich sein soll. Nach Bang sowie nach Rosenthal soll in den roten Blutkörperchen das Cholesterin zum größten Teile in freier Form vorhanden sein. In einer kürzlich erschienenen Arbeit behaupten nun aber Rosenthal und Holzer, daß bei Normalen und bei den meisten pathologischen Fällen gar keine Cholesterinester in den roten Blutkörperchen nachgewiesen werden können. Nur in einem Fall von Lipoidnephrose fanden sich auch Ester vor, jedoch nicht mehr als 0,023%.

Unsere diesbezüglichen Untersuchungen ergaben nun folgendes Resultat (Tab. III).

Tabelle III.

	Gesamtblut		Plasma		Rote Blutkörp.	
	Gesamt-cholest.	Chol.-Ester	Gesamt-cholest.	Chol.-Ester	Gesamt-cholest.	Chol.-Ester
Wo., gesund	0,15	0,08	0,22	0,13	0,08	0,02
Bro., leichte chron. Nephrit.	0,16	0,07	0,17	0,11	0,14	0,03
Eh., Schrumpfniere	0,19	0,06	0,19	0,12	0,19	0
Go., chron. Mischnephrit.	0,23	0,11	0,28	0,17	0,18	0,04
Bri., benigne Sklerose mit nephrot. Einschlag	0,27	0,12	0,28	0.17	0,26	0.07
Bä, chron. Nephrose	0,36	0,21	0,42	0,26	0,24	0,12

Die Werte für die Blutkörperchen sind nur grobapproximativ berechnet (wobei das Blutkörperchenvolumen = $^1/_2$ des Blutvolumens angenommen wurde, außer bei der Pat. Bä, wo wegen der bedeutenden Anämie mit $^1/_3$ des Blutvolumens gerechnet wurde). Aus diesen Zahlen können zwar nur mit Vorsicht Schlüsse gezogen werden, es dürfte jedoch immerhin zulässig sein, aus ihnen zu schließen: 1. daß der Cholesteringehalt des Blutes nicht immer gleichmäßig auf Blutkörperchen und Plasma verteilt ist, sondern daß im Plasma oft höhere Werte gefunden werden als in den Blutkörperchen; 2. daß bei normalem Cholesteringehalt des Blutes die roten Blutkörperchen höchstens Spuren von

Cholesterinestern enthalten; 3. daß bei Nephrosen sowohl der Gesamtcholesteringehalt der roten Blutkörperchen wie vor allem ihr Gehalt an Cholesterinestern bedeutend vermehrt sein kann.

Schließlich haben wir auch noch in einigen Fällen Ödemflüssigkeiten untersucht. In den untersuchten Transsudaten fanden wir, ebenso wie frühere Untersucher (Chauffard, Ferré u. a.) stets einen ziemlich geringen Cholesteringehalt; verhältnismäßig hoch war derselbe nur bei einem Fall von Nephrose.

Tabelle IV.

				Rest-N in mgr%	Gesamte-chol. in %	Cholesterinester in %
Ke.	Nephrose	Pleura-Flüssigkeit		—	0,080	0,060
Ax.	Sept. Endokardit. m. starkem Ikterus	Ascites-Flüssigkeit (post mortem)		—	0,008	—
Ha.	Urämie	Anosorca-Flüssigkeit	23. XI.	266	0,014	—
			26. XI.	289	0,015	—

Durch unsere vorstehend mitgeteilten Untersuchungen sowie durch die Ergebnisse früherer Arbeiten auf diesem Gebiete sind wir zu folgender Auffassung von dem Wesen und der Bedeutung der Hypercholesterinämie bei Nierenkrankheiten gekommen:

1. Die Cholesterinvermehrung im Blute ist kein regelmäßiger Befund bei Nierenkrankheiten.

2. Sie zeigt keinen Parallelismus mit der N-Retention oder der Hypertonie.

3. Sie hat an sich keine üble prognostische Bedeutung und ist vor allem kein urämisches Symptom.

4. Die Hypercholesterinämie ist vielmehr, wie schon von Widal und später vor allem von Stepp gezeigt wurde, an das Vorhandensein von tubulären Schädigungen gebunden, d. h. an den sogenannten „nephrotischen" Charakter der Nierenkrankheit.

5. Daraus folgt, wie auch H. Strauss betont hat, daß die Retinitis, die bei Nephrosen viel seltener vorkommt als bei Glomerulonephritiden, keine Folge der Cholesterinvermehrung im Blute sein kann. Das Zustandekommen der Cholesterinesterablagerungen in der Retina scheint vielmehr durch lokale Veränderungen hervorgerufen zu werden.

6. Die Vermehrung des Cholesterins im Blute bei Nephrosen tritt am stärksten im Serum (bzw. Plasma) hervor, und zwar sind freies Cholesterin und Ester hieran meistens in ziemlich demselben Verhältnis beteiligt.

7. Auch in den roten Blutkörperchen kann sich eine Vermehrung des Cholesterins zeigen. Dabei ist besonders zu betonen, daß nicht unbeträchtliche Mengen von Cholesterinestern auftreten können.



8. Das milchige Aussehen des Serums, das man, wie H. Strauss zuerst hervorgehoben hat, unter den Nierenkranken fast nur bei Tubularerkrankungen findet, steht zwar mit dessen Lipoidgehalt im Zusammenhang, doch braucht, wie schon Chauffard und Widal betont haben und wie auch wir bestätigen können, ein stark cholesterinhaltiges Serum durchaus nicht immer milchig getrübt zu sein. Ausschlaggebend für das Aussehen ist wahrscheinlich das Vorhandensein oder Fehlen von Stoffen, welche die Lipoide in Lösung halten.

9. Wie die Hypercholesterinämie zustande kommt, ist noch eine offne Frage. Es scheint uns jedoch näher zu liegen, sie mit der Cholesterinesterverfettung der Nierenepithelien in Zusammenhang zu bringen, als sie, wie Chauffard, durch eine Hyperfunktion der Nebennieren zu erklären. Eine Stütze für diese Auffassung bietet u. a. auch die Arbeit von Fex, der sehr hohen Cholesterinestergehalt der Nieren bei tubulären Nierenaffektionen fand, während die Cholesterinesterbefunde in den Nebennieren kein eindeutiges Ergebnis lieferten.

10. Ob die bei Nephrosen nicht selten vorkommende Lipoidurie mit Groß als Zeichen einer Schädigung des Nierenfilters zu betrachten ist, bedarf noch weiterer Studien. Diese Auffassung von der Pathogenese der Cholesterinurie, die also eine hämatogene Entstehung annimmt, stützt sich auf folgende Erwägungen. Erstens daß bei der Cholesterinurie stets eine Hypercholesterinämie vorhanden ist, zweitens daß Hypercholesterinämie bei intakten Nieren (z. B. bei Retentionsikterus oder Diabetes) nicht zum Übertritt des Cholesterins in den Harn führt, drittens daß es (nach manchen Autoren) gelingen soll, die Lipoidurie auf alimentärem Wege zu steigern. Abgesehen davon, daß auch die Hypercholesterinämie beim Diabetes und beim Stauungsikterus nicht konstant und meistens nicht sehr hochgradig ist (wie dies für den Diabetes Klemperer und Umber, Klinkert, Bang u. a. nachgewiesen haben und wie wir für den Retentionsikterus selbst konstatieren konnten[1])), sind die Erfahrungen über die alimentäre Beeinflußbarkeit der Lipoidurie sehr widersprechend. Wir selbst konnten bei unsren Versuchen keinen Einfluß der Cholesterinfütterung feststellen, und auch Beumer lehnt in seiner vor kurzem erschienenen Arbeit einen solchen Einfluß entschieden ab. Dazu kommt noch, daß eine Lipoidurie mit Ausscheidung von Cholesterin in beträchtlicher Menge ohne Hypercholesterinämie zustande kommen kann, wie der sehr interessante Fall von Bauman und Hausman zeigt. Auch wir fanden in einem Fall von chronischer Mischnephritis mit normalem Cholesteringehalt des Blutes (Pat. Go.) wenigstens Spuren von Cholesterin im Harn.

[1]] Wir fanden nämlich in 2 Fällen von schwerem Retentionsikterus im Serum 0,18 bzw. 0,17% Gesamtcholesterin, also ganz normale Werte, während allerdings das freie Cholesterin, entgegen der Norm, 50% davon betrug.



Es scheint also sicher nephrogene Fälle von Lipoidurie zu geben, in welchen die Cholesterinurie jedenfalls nicht durch eine Erhöhung des Blutcholesterins bedingt wird, sondern in welchen durch degenerative Prozesse in den Nieren Cholesterinester entstehen, die dann mit dem Harn ausgeschieden werden.

Ob auch in den Fällen mit Hypercholesterinämie das Cholesterin den Nieren entstammt bzw. ob hier also ein Übertritt von den Nieren aus in den Blutkreislauf stattfindet, oder ob es sich in derartigen Fällen um Lipoide handelt, die der Niere zugeführt werden, um durch einen infiltrativen Prozeß dort abgelagert zu werden, das ist eine pathologisch-anatomische Streitfrage, auf welche wir nicht eingehen können.

11. Da die Bedeutung der Hypercholesterinämie bei Nierenkranken in differentialdiagnostischer Hinsicht aufs engste mit ihrer Abhängigkeit von den tubulären Veränderungen verknüpft ist, so läßt sich vielleicht der Nachweis einer Hypercholesterinämie in einem Fall, der unter dem Bilde einer Nierensklerose verläuft, zur Erkennung eines Mitergriffenseins des Tubularapparates verwenden, und es läßt sich vielleicht auch der Grad der Hypercholesterinämie mit entsprechenden Einschränkungen für die Beurteilung der Schwere der tubulären Schädigung verwenden.

Literatur.

Apert, Péchery und Rouillard, Sem. médic. 1912, S. 287. — Autenrieth und Funk, Münch. med. Woch. 1913. — Bang, Biochem. Zeitschr. **90**, 383. 1918, und **94**. 1919. — Barberio, Rif. med. **29**, 1913, zit. nach Kongreßzentralbl. **7**. — Baumann und Hausman, Journ. of the Americ. med. assoc. **74**, 1920, zit. nach Kongreßzentralbl. **13**. — Beumer, Arch. f. Kinderheilk. **68**, 105. 1920. — Bloor, Journ. of biol. chem. **24**, 227. 1916. — Bloor und Knudsen, Journ. of biol. chem. **27**, 107. 1916. — Bürger und Beumer, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmokol. **71**, 311. 1913. — Chauffard, Sem. médic. 1912, S. 192. — Laroche und Grigant, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1911, I, S. 20 und S. 536; Sem. médic. 1912. — Chauffard, Richet und Grigant, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1911, I, S. 276 und S. 317. — Ferré, Mauriac und Defaye, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1912, S. 141. — Fex, Biochem. Zeitschr. **104**, 82. 1920. — Genck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 333. 1918. — Grigant und Huillièr, Sem. médic. 1912, S. 371. — Gross, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 9. 1920. — Henes, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 122. 1913. — Klemperer und Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **61**. — Klinkert, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 820. — Lauber und Adamük, Arch. f. Ophthalmol. **71**, 429. 1909. — Port, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 61. 1919. — Ridder, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 22. — Rosenthal, Dtsch.. Arch. f. klin. Med. **132**, 129. 1920. — Rosenthal und Holzer, Biochem. Zeitschr. **108**, 229. 1920. — Rouzaud und Cabanis, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1913, I, S. 469 u. S. 813. — Stepp, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, 439. 1918. — Strauss, H., Charité-Ann. **27**, 1903; Die Nephritiden, Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1920. — Widal, Weill und Laudat, Sem. médic. 1912, S. 529; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1913, I, S. 882.



(Aus der Medizinischen Klinik am Hospital zum Heiligen Geist, Frankfurt a. M.
[Dir. Prof. Dr. G. Treupel].)

Über akute gelbe Leberatrophie und ihre Beziehungen zur Phosphorvergiftung und zu verwandten Parenchym-degenerationen der Leber.

Von
Dr. **Max Meier,**
Assistent der Klinik.

Die auffallende Häufung der Fälle von akuter bezw. subakuter gelber Leberatrophie in den letzten Jahren hat wieder eine Reihe von Fragen über die Ätiologie, das Wesen und die pathologisch-anatomische Bewertung dieser Erkrankung aufgeworfen, deren Beantwortung immer noch nicht in befriedigender Weise erfolgt ist. Ich erinnere nur an die dies- und vorjährigen Veröffentlichungen von Fraenkel, Umber, Rieß, Huber und Kausch, Albu und Versé in den Fachzeitschriften, in denen aus den in vivo und bei der Sektion erhobenen Befunden eine ätiologische und pathogenetische Erklärung für die Erkrankung abzugeben versucht wird. Dabei wurde von manchen (Umber, Albu) auf die enterogene Cholangitis und das Vorkommen von Gallenthromben besonders Gewicht gelegt und hieraus auch eine Erklärung für die Genese des Ikterus hergeleitet, während Fraenkel bei seinen Untersuchungen die Gallenthromben vermißte und daher die Verallgemeinerung des Satzes von der enterogenen cholangitischen Ursache ablehnte.

Ebenso konnte auch Versé dem cholangitischen Infekt der Leberzelle keine allzugroße Bedeutung zusprechen. Des weiteren behauptete Umber auf Grund seiner vergleichenden Beschreibung der von der lebenden und der toten Leber gewonnenen Präparate, daß die akut atrophische Leichenleber der akut atrophischen lebenden Leber unähnlich geworden sei und nur ein durch autolytische Fermente zustande gekommenes postmortales Verdauungsprodukt darstelle, eine Behauptung, die wieder bei Fraenkel lebhaften Widerspruch hervorrief. Auch die Frage nach dem Vorkommen von Ascites bei akuter gelber Leberatrophie war zunächst Gegenstand einer Kontroverse, schließlich wurde sie aber auch von Umber bejahend beantwortet. Albu beschrieb dann noch



einen Fall von akuter gelber Leberatrophie im Stadium vorgeschrittener Schrumpfung, bei dem außer Ascites hydrämische Symptome das Krankheitsbild komplizierten; er leitete hiervon die Annahme her, daß Ascites nur bei protrahierten Fällen vorkomme, wie man sie unter dem Einfluß der Kriegsernährung sich entwickeln sehe, und er führte die beobachtete Anasarka ebenfalls auf Pfortaderverschluß bezw. auf Rückstauung in die Venae iliacae zurück. Endlich verdient noch eine neuere Arbeit von Rieß Erwähnung, der auf die von ihm früher schon beschriebenen akuten, entzündlichen, interstitiellen Bindegewebswucherungen als bedeutungsvoll für das Zustandekommen des Ikterus und des Ascites bei akuter gelber Leberatrophie besonders Gewicht legt und der deswegen auch die Auffassung der wesentlichen Leberveränderungen als postmortal und als einfache Wirkung einer Autolyse von der Hand weist.

Derart enthalten also die skizzierten neueren Auffassungen über die akute gelbe Leberatrophie manche Widersprüche. Durch die einseitige Berücksichtigung der Anatomie erstreben sie durchweg zu nahe Zielpunkte, wodurch wir dem Verständnis über das Wesen dieser Erkrankung auch nicht nähergekommen sind. Man vermißt bei ihnen besonders die genügende Verknüpfung der gewonnenen anatomischen Vorstellungen mit den heutigen Anschauungen über die pathologischen intravitalen Abbauvorgänge, insbesondere auch den pathologischen Stoffwechsel in der akut atrophischen Leber, deren Würdigung, wie ich zeigen werde, uns einen besseren Aufschluß über manches Unklare dieser eigenartigen Erkrankung geben kann, als es ohne dem der Fall ist.

Bevor ich aber auf diese Dinge eingehe, erscheint mir unter Hervorhebung wichtiger Momente eine Schilderung der Klinik und Anatomie der akuten gelben Leberatrophie an Hand früherer und neuerer Darstellungen geboten. Denn nur so können wir die wünschenswerte Verbindung zwischen hüben und drüben herstellen und somit der Erfassung des Wesentlichen uns nähern. Im weiteren will ich auch die Phosphorvergiftung und ähnliche Parenchymdegenerationen der Leber mit der akuten gelben Leberatrophie in Vergleich stellen und zeigen, welche Schlüsse sich hieraus ziehen lassen und welche Auffassungen sich somit ergeben.

Als Ausgangspunkt für meine Betrachtungen benutze ich die Schilderung zweier selbstbeobachteter Fälle von akuter gelber Leberatrophie.

Fall 1. Seit 5 Jahren gichtleidend, 1915 einmal Blasenkrampf mit Urinverhaltung. 6 Tage vor der Aufnahme ins Krankenhaus begann die jetzige Erkrankung mit Mattigkeit. Der Patient bemerkte ein Dunklerwerden des Urins; einige Tage später verfärbte sich die Haut gelb und der Stuhl sah weißlich aus. Seit vorgestern traten Schmerzen in der Lebergegend hinzu. Er bekam dann nach dem Essen von Brot Erbrechen, obwohl der Appetit nicht beeinträchtigt war. Status: (10. 7. 1920) guter Ernährungszustand; Ikterus. Leib aufgetrieben, weich. Lebergegend



druckschmerzhaft; unterer Leberrand überragt querfingerbreit den Rippenbogen. Milz nicht palpabel. Nervensystem o. Bes. Sensorium frei.

11. 7. 20. Erbrechen. Schlaf gut. Temp. 37,3°.

12. 7. 20. Erbrechen. Temp. 37°. Urin dunkel, enthält Spuren von Eiweiß, Bilirubin plus; Urobilin 0, Urobilinogen 0.

13. 7. 20. Erbrechen. Somnolenz. Mittags Unruhe, will aus dem Bett; darnach wieder benommen, komatös. Temp. 36,8°. Aderlaß: 250 ccm. Blutbefund: Hgl. 112 (Sahli — korrigiert), Erythrocyten 6 800 000; Leukocyten 10 600, Blut sehr dunkel und dickflüssig; Serum dunkelgrün wie Galle. Leberdämpfung auffallend schmal, bandförmig. Im Urin Leuzin +; Tyrosin +.

14. 7. 20. Die Temperatur bleibt unter 37°, die Pulsfrequenz steigt von ca. 85 auf 136 an, Atmung sehr verlangsamt. Cerebrale Unruhe. Exitus im Koma. Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Dr. Jaffé): Haut und Skleren tief ikterisch. In der Bauchhöhle etwa 200 ccm gelbe klare Flüssigkeit. Leichte Pleuraverwachsung an der r. Lungenspitze und flache Narbe daselbst. Lungen ödematös, besonders im rechten Unterlappen, woselbst auch starker Blutgehalt und herabgesetzter Luftgehalt vorhanden ist. Herzmuskel trübe, gelblich, etwas lehmfarben, teigige Konsistenz. Milz etwas vergrößert, mäßig fest, auf der Schnittfläche glatt. Pulpa nicht abstreifbar. Magen und Darm überall ohne Besonderheit. Gallengänge durchgängig. Gallenblase fast leer, enthält nur wenig eingedickte, schwärzliche Galle. Leber auffallend klein, Gewicht 670 g, auf der Oberfläche etwas höckerig, auf der Schnittfläche unregelmäßige, aber sehr deutliche Zeichnung, indem ockergelbe Knoten von etwa Linsengröße durch schmale graue Züge voneinander abgesetzt sind. Mehrfach liegen derartige Knoten in größeren Gruppen beieinander. Von der gewöhnlichen Leberzeichnung ist nirgends etwas zu sehen. Nieren etwas weich in der Konsistenz, gelb gefärbt, Zeichnung durchaus verschwommen. Übrige Organe ohne Besonderheiten.

Mikroskopisch: Niere: Hochgradige Verfettung fast sämtlicher Epithelien der gewundenen und geraden Harnkanälchen. Herz: Sämtliche Herzmuskelfasern sind mit kleinen Fettröpfchen angefüllt. Leber: Lebergewebe größtenteils nekrotisch. In den erhaltenen Bezirken sind die Zellen mit großen Fettropfen angefüllt. Im Interstitium kleine Rundzelleninfiltrate.

Diagnose: Akute gelbe Leberatrophie. Verfettung von Nieren und Herz.

Fall 2. Seit 3 Wochen zunehmende Gelbsucht, ohne Störung des Allgemeinbefindens. Gestern und vorgestern Erbrechen. Heute plötzlich Verschlimmerung, Benommenheit, zeitweise erregt. Seit dem Nachmittag gibt er keine Antworten mehr. Früher war er immer gesund.

Status (18. 3. 1920): Kräftig, gut genährt. Unruhig und benommen. Extremitäten und Nase kühl, dauerndes Gähnen. Atmung verlangsamt, oberflächlich. Starker Ikterus. Weite Pupillen, die gut reagieren. Häufig inkoordinierte Augenbewegungen im Sinne des Strabismus divergens. Masseterenkrampf. R. h. u. Lungendämpfung. Herzaktion langsam, regelmäßig. Leib weich. Leber querfingerbreit unter dem Rippenbogen fühlbar. Blase prall gefüllt. Katheterismus. Urin schwarzbraun, massenhaft Cylinder; Alb. Spur; Gallenfarbstoff + +; Urobilin 0; Urobilinogen 0; spez. Gewicht 1009; Reaktion neutral. Blutdruck: 110/70 R.R.

Blutbefund: Hgl 100 (Sahli — korrigiert) Erythrocyten 7 000 000; Leukocyten 8 800; Polymorphkernige 95% (!), Lymphocyten 5%. Reflexe o. Bes.

20. 3. dauernd komatös. Schneller Anstieg der Temperatur und der Atmung Urin fast schwarz; Alb. +; Cylinder + +; Gallenfarbstoff +; Urinmengen:



1200 und 1000 ccm pro die. Exitus letalis. Die Stickstoffausscheidung verteilt sich auf die 2 Tage wie folgt: (Dr. Rehorn).

Urinmenge		Gesamt-N		Durch Formoltitrierung bestimmbare NH^3 und NH_2	
18. III.	1200	0,275%	3,3 g	0,078%	0,94 g
19. III.	morgens:				
	a) 600	a) 0,4%	2.4 g	a) 0,18%	1,08 g
	abends:				
	b) 400	b) 0,392%	1,45 g	b) 0,176%	0,68 g
Gesamtmenge:	1000	0,4%	4,0 g	0,18%	1,7 g

Bemerkenswert: 1. Geringe Stickstoffmengen von 3—4 g pro die (bei Krankenhauskost des Hospitals sonst durchschnittlich 8,0 g — Hungerstoffwechsel!). 2. Vermehrung der NH_3 und NH_2-Ausscheidung (bei Krankenhauskost meist $^1/_{10}$ des Gesamt-N-Gehaltes, also 0,5—0,8 g pro die — in diesem Falle $^1/_3$—$^1/_2$ des Gesamtstickstoffgehaltes = Aminosäuren plus Ammoniak).

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Dr. Jaffé): Haut und Schleimhäute dunkelgrün verfärbt. Hochgradige Blähung der Darmschlingen. Leber völlig unter dem Rippenbogen verschwunden. Lungen ödematös. In allen hinteren Partien beider Lungen luftleere Herdchen. Herz mittelgroß, schlaff, Höhlen weit. Herzmuskel schlaff, lehmartige Farbe. Milz ziemlich groß, von mittlerer Konsistenz, Schnittfläche glatt, ohne erkennbare Veränderungen. Leber auffallend klein, Gewicht 1100 g; Konsistenz ziemlich derb, auf der Schnittfläche keine Zeichnung erkennbar. Farbe im ganzen rötlich, stellenweise ins ockergelbe übergehend. In der Gallenblase einige Kubikzentimeter einer gelbgrünen, schleimigen Galle. Magen und Darm ohne Besonderheit. Nieren etwas groß, Farbe stark ikterisch, Eigenfarbe der Rinde auffallend hellgelb, scharfe Abgrenzung der Rinde gegen die Marksubstanz. Übrige Organe ohne Besonderheit.

Mikroskopisch: Der ganze Aufbau der Leber ist zerstört. Die Leberzellen sind überhaupt nur noch vereinzelt erkennbar, diese dann verfettet. Im übrigen findet sich ein Detritus mit Zell- und Kernresten, stellenweise ausgedehnte Blutungen, an anderen Stellen Bindegewebswucherung und auch geringradige Rundzelleninfiltration.

Diagnose: Subakute Leberatrophie. Verfettung der Nieren und des Myokards. Lungenödem und Bronchopneumonie.

Die beiden Fälle zeigen zunächst klinisch eine weitgehende Übereinstimmung. Vorauf geht ein Prodromalstadium, das sich beim ersten Fall über ca. 9 Tage, beim zweiten über etwa 3 Wochen erstreckt und fast lediglich in zunehmender Gelbsucht, ohne besondere Alterierung des Allgemeinbefindens — nur der erste Patient klagte über etwas Mattigkeit — besteht. Auch gastrointestinale Erscheinungen sind nicht notiert.

2 — 3 Tage vor Einsetzen der akuten Symptome erfolgt bei beiden mehrmals Erbrechen bei noch intaktem Sensorium. Bei Fall 1 sind außerdem Schmerzen in der Lebergegend vorhanden. Dann macht sich ziemlich unvermittelt eine Somnolenz mit überlagerter motorischer



Unruhe, die sich bis zum Delirium steigert und terminal in tiefes Koma übergeht, bemerkbar. Die Urinuntersuchung weist bei dem einen Fall Cylinder und etwas Albumen, bei beiden reichlich Gallenfarbstoffe nach. Bei Fall 1 wurde auf Leuzin und Tyrosin geachtet und diese Körper im Urin gefunden. Von besonderem Interesse ist bei Fall 2 der Nachweis von stark vermehrter HN_3- und NH_2-Ausscheidung im Urin bei gleichzeitiger Herabsetzung des Gesamtstickstoffgehaltes. Bemerkenswert erscheint auch die sehr ausgeprägte Hyperglobulie (ca. 7 Mill. Erythrocyten) bei beiden Fällen und die starke polymorphkernige Leukocytose bei Fall 2, bei dem hierauf untersucht wurde.

In pathologisch-anatomischer Beziehung sind die bei beiden Fällen konstatierten Verfettungen an den Nieren und an dem Myokard beachtenswert. Die Milz ist vergrößert. Der Magen-Darmkanal zeigt keine krankhaften Veränderungen, vor allem auch nicht solche, die auf eine Gastroenteritis hindeuten. In der Bauchhöhle bei Fall 1 finden sich ca. 200 ccm gelbe klare Flüssigkeit. Die Leber erscheint erheblich verkleinert (670 und 1100 g). Der histologische Aufbau des Lebergewebes ist völlig zerstört, die noch erhaltenen Leberzellreste sind verfettet; im übrigen findet sich nur Detritus mit Zell- und Kernresten und bei Fall 2 stellenweise ausgedehnte Blutungen. In den Interstitien ist das Bindegewebe etwas vermehrt und enthält hier und da kleine Rundzelleninfiltrate. Makroskopisch weicht die Leber des ersten Falles insofern von der des zweiten ab, als sie eine feinhöckerige Beschaffenheit aufweist. Die einzelnen Höcker stellen sich als teilweise zu Gruppen konfluierende, ockergelbe, etwa linsengroße Knötchen dar, die durch schmale graue Züge voneinander getrennt sind, wodurch eine scharfe Zeichnung entsteht. Die Knötchen entsprechen den gelblich gefärbten, großtropfig degenerierten Leberzellresten, die grauen Züge dem Detritus und dem Bindegewebe. Bei Fall 2 ist überhaupt keine Zeichnung mehr erkennbar und es überwiegt eine gleichmäßige rote Färbung, die nur stellenweise ins Ockergelbe übergeht. Dementsprechend ist bei Fall 2 mikroskopisch ein noch stärkerer Gewebszerfall festzustellen.

Die erhobenen Befunde entsprechen im allgemeinen den in den Krankengeschichten der Literatur zusammengestellten klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen über akute gelbe Leberatrophie, gleich welcher Ätiologie.

Von Rokitansky wurde zum ersten Male den schon vorher bekannten klinischen Symptomen dieser Erkrankung die anatomische Grundlage verschafft und damit auch ihre Klinik auf festen Boden gestellt. Frerichs gab im Jahre 1858 eine glänzende Darstellung aller bis da beobachteten Erscheinungen. Aus der „Klinik der Leberkrankheiten" dieses hervorragenden Autors zitiere ich folgende Sätze: „Die Vorläufer der Erkrankung bieten nichts Charakteristisches, sie gleichen gewöhnlich



den Erscheinungen eines akuten Gastroenterokatarrhs: Die Kranken werden verstimmt, klagen über Mattigkeit und Cephaläe, ihre Zunge belegt sich, der Stuhl wird unregelmäßig, bald reichlich, bald retardiert, der Leib empfindlich, der Puls nimmt an Frequenz zu usw. Zu diesen Störungen gesellt sich früher oder später, mitunter erst nach einigen Wochen, eine leichte ikterische Färbung der Haut hinzu. Die Gelbsucht kann 8—14 Tage oder noch länger als einfacher Ikterus bestehen, ehe die lokalen Veränderungen der Leber und Milz, die Blutungen und die schweren Störungen der Nerventätigkeit bemerkt werden, welche den Prozeß charakterisieren. Ebenso häufig jedoch folgen dieselben dem Sichtbarwerden der gelben Farbe auf dem Fuße nach, treten fast gleichzeitig mit dieser zutage." Frerichs schildert dann weiter das Auftreten von Erbrechen, Kopfschmerzen, Delirien oder Koma, gewöhnlich Konvulsionen, zuweilen Trismus, Zittern, Spasmus, zuletzt tiefes Koma, Weitheit der Pupillen bei träger Reaktion, aussetzende Atmung, Druckempfindlichkeit des rechten Hypochondriums, Verkleinerung der Leberdämpfung, Vergrößerung der Milz, Lehmfarbe des Stuhls mit eventueller Blutbeimengung, Petechien oder auch Ekchymosen der Haut, Nasenbluten, Scheiden-, Magen- und Darmblutungen, und er erwähnt das Auftreten von Leuzin im Urin, von Ergüssen in den serösen Höhlen, die oft blutig tingiert waren, Zerfall der Nierenepithelien, Verschwinden des Harnstoffes aus dem Urin und seine Anhäufung im Blute. Er führt den Zerfall der Leberzellen auf die Einwirkung der Galle zurück.

Eine ganze Reihe von früheren Beobachtungen über akute gelbe Leberatrophie verdanken wir den Syphilidologen, da diese Erkrankung zweifellos oft mit Syphilis in Verbindung steht und in der Regel in der Sekundärperiode sich entwickelt oder auch aus dem gewöhnlichen Ikterus syphiliticus hervorgeht. Es handelt sich dabei um typische Bilder mit teilweise sehr akutem Verlauf. Ebenso zeigen die neueren Beobachtungen über die meist nicht mit Lues in Zusammenhang stehenden akuten Leberatrophien immer dieselben Bilder, wie sie von den älteren Autoren bereits eingehend beschrieben wurden. Ich betone diesen Umstand deswegen, weil trotz der Gleichheit aller Krankheitssymptome die Ätiologie durchaus uneinheitlich erscheint.

Das gehäufte Auftreten der akuten gelben Leberatrophie in den letzten Jahren wurde, wie bereits erwähnt, mit einer erhöhten Anfälligkeit des Verdauungstraktus und damit auch der Gallenwege für Infekte infolge der Schädigungen durch die Kriegsernährung in Verbindung gebracht. Man sprach daher von einer enterogenen Infektion der Gallenwege, auf deren Boden, durch irgendein Agens ausgelöst, der akute Zerfall des Leberparenchyms im Sinne einer Autolyse vonstatten gehen sollte. Nach Salomon (1917) kommt chemisch-biologischen Produkten, die



vom Darm her einwirken und durch Toxine, Ptomaine und im Körper selbst entstehende Verdauungssäfte dargestellt werden, eine ursächliche Bedeutung zu. Vermöge seines komplizierten Mechanismus und der steten Möglichkeit, krankmachendes Material aufzunehmen, ferner auch wegen der engen Wechselbeziehungen zwischen seinen einzelnen Organen: Darm, Leber, Pankreas, bietet der Verdauungskanal eine Gefahrquelle für den Organismus. Salomon glaubt bei bestehender Gallenstauung einen aktivierenden Einfluß dieser auf das Pankreassekret und damit einen pankreatogenen Parenchymzerfall der Leber nicht ablehnen zu dürfen. Kahlden (1897) weist darauf hin, daß von außen dem Körper zugeführte Gifte — er erwähnt Wurstgifte, Pilzgifte — unter Umständen, aber durchaus nicht konstant, akute gelbe Leberatrophie hervorrufen können. Ferner führt er an: Osteomyelitis, Erysipel, Diphtherie, Phlegmonen, septische Gangrän, Streptokokkeninfektionen, Bact. Coli, welch letztere er selbst, ebenso wie Stroebe, bei einem Falle von akuter gelber Leberatrophie in den Pfortaderverzweigungen nachwies. Stroebe (1897) betont ebenfalls die Mannigfaltigkeit der Ätiologie. Nach ihm wird die Erkrankung meist durch morphologische, anatomisch-histologische Charaktere bestimmt, indem sie entweder Teilerscheinung einer Allgemeininfektion von irgendeiner Quelle her ist (Sepsis etc.) oder durch vom Tractus intestinalis her eingewanderte Bakterien, deren Toxine oder durch chemische, im Darm infolge abnormer Umsetzungen oder auch durch von außen zugeführte Gifte (Phosphor, Arsen) ausgelöst wird; oder drittens, indem lokale Schädlichkeiten in der Leber selbst bezw. an ihrem Gefäßsystem angreifen (Gallenwege, Thrombose der Pfortader) und so den Zerfall bewirken. Aus der älteren Literatur führe ich ferner Quincke (1899) an, der die Meinung vertritt, daß die akute gelbe Leberatrophie in den meisten Fällen wahrscheinlich ein besonderer Ausgang der diffusen, parenchymatösen Hepatitis sei, weil sie sich nicht selten aus einem gewöhnlichen Icterus catarrhalis heraus entwickele, bei dem entweder eine besondere Ursache vorliege oder das Hinzutreten eines neuen Agens die Atrophie bedinge. Als ätiologisch in Betracht kommend erwähnt Quincke ferner: Infektionskrankheiten (Osteomyelitis, Magendiphtherie, Erysipel, Sepsis, Typhus, Febris recurrens), Syphilis, Gifte (Phosphor, wenn die Vergiftung nicht bald zum Tode führt, sondern das Leben noch einige Wochen fortbesteht); akute Alkoholvergiftung, Wurst-, Pilzvergiftung, Chloroformnarkose, Darmptomaine, Bakterien vom Darm her. Meder publizierte 5 Fälle von akuter gelber Leberatrophie, für die Osteomyelitis, katarrhalischer Ikterus, Typhus und Laktation ätiologisch festgestellt wurden.

Bezüglich der im Gefolge der Syphilis beobachteten akuten gelben Leberatrophien bestand eine gewisse Uneinigkeit in den Ansichten über die Art der Auslösung hierbei; man wußte vor allem nicht, ob die Syphilis-

spirochäten als solche, oder nur deren Toxine im Spiele waren. Schließlich ließ man jedoch mehr eine reine Toxinwirkung gelten mangels des Nachweises der Spirochäten in den untersuchten Lebern, und man faßte die für den Ikterus bei der syphilitischen Leberatrophie supponierte Gallenstauung als die Folge einer Hepatitis specifica oder eines Enanthems der Schleimhäute der Gallenwege mit folglicher Schwellung dieser auf (Senator), während man die frühere Anschauung über die Kompression des Ductus choledochus infolge Schwellung der portalen Lymphdrüsen wieder fallen ließ.

Eine nicht geringe Rolle für das Zustandekommen der akuten gelben Leberatrophie wurde in der früheren Literatur der Gravidität und Laktation zugeteilt. Berichtet doch Quincke in Nothnagels Spec. Pathol. und Therapie, daß etwa die Hälfte bis ein Drittel der an akuter Leberatrophie erkrankten Frauen gravide sind. Von hervorragendem Interesse sind ferner die im Anschluß an Chloroformnarkose beobachteten akuten gelben Leberatrophien. Deren Zustandekommen tritt nach v. Brackel ganz besonders dann leicht ein, wenn die Leberzellen z. Zt. der Einwirkung des Chloroforms sich in einem Zustande physiologischer Ermüdung oder vollkommen aufgehobenen Glykogengehaltes befinden, weshalb v. Brackel postuliert, daß die Patienten nicht ausgehungert zur Operation kommen dürfen. Diese Ansicht über die Bedingungen für das Auftreten von akuter gelber Leberatrophie bei Chloroformwirkung erscheint mir beachtenswert, da sie sich mit gewissen, weiter unten zu schildernden Anschauungen deckt. Hildebrandt setzt bei Chloroformschädigungen der Leber primäre Veränderungen im Parenchym (Hepatitis) voraus. Novak und Whitney teilen ferner zwei hierher gehörige Fälle mit; des weiteren berichtet Milue über zehn Beobachtungen von Chloroformschädigung der Leber, die sowohl zur akuten gelben Leberatrophie als auch zur Cirrhosis hepatis Verbindungen erkennen ließen.

Sehr innig sind die Beziehungen zwischen Icterus catarrhalis und akuter gelber Leberatrophie, auf die schon frühzeitig die Aufmerksamkeit der Beobachter hingelenkt wurde. Meder beschrieb den Fall eines Soldaten, der während einer Ikterusepidemie von 50 Fällen als einziger an akuter gelber Leberatrophie zugrunde ging. Auf Grund dieser Beobachtung spricht Kahlden (1897) die Vermutung aus, daß zwischen leichten Fällen von Icterus catarrhalis, dem sogenannten Icterus gravis (übrigens ein Sammeltopf für alle möglichen Ikteruserscheinungen!) und echter akuter gelber Leberatrophie keine scharfen Grenzen bestehen. Diese Meinung hat sich heute zu einer ziemlich sicher fundierten Anschauung verdichtet. Eppinger (1920) z. B. war in der Lage, Fälle von Icterus catarrhalis auf der Höhe der Krankheit anatomisch zu untersuchen. Er fand dabei gelegentlich Bilder wie bei der akuten gelben



Leberatrophie (Leberzellennekrose etc.), und er betonte, daß mancher Icterus catarrhalis nichts anderes darstelle, als eine milde Form der akuten gelben Leberatrophie. Man findet, wenn man darauf achtet, auffallend oft derartige abortive Formen von akuter gelber Leberatrophie, die im Gefolge einer zunächst als Icterus simplex angesprochenen Gelbsucht durch Auftreten von Erbrechen, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Kleinerwerden der Leberdämpfung, Schmerzen in der Lebergegend, Leuzin im Urin, Milzschwellung, Hyperglobulie usw. ihre Neigung zur Malignität verraten. Ein Analogon zu der Schnelligkeit, mit der der Zerfall des Drüsenparenchyms im Lebergewebe bei der akuten gelben Leberatrophie und ähnlichen akuten Degenerationen der Leber vonstatten geht, haben wir nur noch in der Pankreasfettgewebsnekrose, und es drängt sich der Gedanke an einen akuten fermentativen Abbau des Lebergewebes durch plötzliches Freiwerden tryptischer Fermente auf. Bei dem ungeheuren Fermentreichtum der Leber erscheint es fast überflüssig, dafür das Trypsin des Pankreassaftes direkt verantwortlich zu machen, da die Leber mit ihren Fermenten selbst wohl imstande ist, einen derartigen Organabbau hervorzurufen.

Anders steht es um die Vorstellung, daß das Pankreastrypsin unter gewissen Bedingungen einen aktivierenden Einfluß auf die Leberfermente auszuüben in der Lage sei (v. Brackel, Salomon, Pick und Hashimoto), worauf auch experimentelle Untersuchungen von Fischler hindeuten. Fischler fand bei Hunden mit Eckscher Fistel (d. h. Außerfunktionssetzung der Leber durch operative Ableitung des Blutes der Vena portae in die Vena cava inferior) bei gleichzeitiger Chloroformeinwirkung und Pankreasschädigung ein Krankheitsbild, das er „zentrale Leberläppchennekrose“ nannte und das klinisch und anatomisch die größte Ähnlichkeit mit der akuten Leberatrophie aufweist. Bei vorhergehender Trypsinimmunisierung der Tiere bleiben unter sonst gleichen Bedingungen die Erscheinungen der zentralen Läppchennekrose aus und Fischler folgert daraus, daß die Läppchennekrose nicht der unmittelbare Ausdruck der reinen Chloroformschädigung sei, sondern „nur eines durch sie, aber auch durch andere Einwirkungen vermittelten Mechanismus eines speziell die Leberzellen schädigenden Einflusses, der zur Geltung kommen konnte, wenn die Leber, wie es durch die Ecksche Fistel geschieht, in ihrem Gesamtwiderstand herabgesetzt worden war“. In dieselbe Reihe verlegt Fischler weiter die Vergiftungserscheinungen, die bei hochgradiger Kohlenhydratverarmung der Leber (Ausschluß der Kohlenhydrate aus der Nahrung und gleichzeitiger Eckscher Fistel) sich zeigten und die er unter dem Begriff der „glykopriven Intoxikation“ zusammenfaßt. Hierfür nimmt Fischler auf Grund seiner Stoffwechseluntersuchungen ebenfalls eine Störung im intermediären Eiweißstoffwechsel der Leber infolge ihrer Kohlehydratverarmung in

Anspruch, wobei die in der Leber normalerweise stattfindenden Endumsetzungen des Stickstoffwechsels ungenügend werden. Die vorher erwähnte Auffassung von v. Brackel, daß nur bei Glykogenverarmung der Leber das Chloroform akute gelbe Leberatrophie beim Menschen hervorrufe, zeigt mit diesen Fischlerschen Beobachtungen eine große Übereinstimmung, und wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir auch für die aus anderen Ursachen entstandenen Parenchymdegenerationen der Leber im Sinne der akuten gelben Leberatrophie eine primäre Leberschädigung voraussetzen, mag dieselbe nun auf dem Boden eines gewöhnlichen Ikterus oder anderer, exo- und endogener Gifte erwachsen sein. Für den gewöhnlichen Ikterus katarrhalis müssen wir uns insbesondere vor Augen halten, daß, wie auch Fischler betont, dieser an und für sich schon eine Schädigung für die Leber bedeutet, namentlich dann, wenn zugleich andere, vorher oder nachher einsetzende Schädlichkeiten, die Leber treffen. Wir können uns z. B. vorstellen, daß der abnorme Vorgang der Gallenimbibition die normale Tätigkeit der Leberzellen erheblich beeinträchtigt, umsomehr, wenn schon vorher irgendwelche Resistenzverminderungen des Organes — z. B. durch Einwirkungen von Hunger und schlecht verdaulicher Kriegskost — vorhanden waren oder nachträglich einsetzten (eingewanderte Darmbakterien oder deren Toxine etc.). Wir dürfen daher für das Auftreten des akuten Parenchymzerfalls gewissermaßen ein Überschreiten der Toleranzgrenze des normalen Gewebsschutzes und damit das Freiwerden tryptischer Fermente in Rechnung stellen. Bei Abschluß der Galle vom Darm leidet besonders die durch die Galle im Darm bewirkte Resorption der Fette Not, während die Spaltung der Neutralfette, eine der Aufgaben des Pankreassaftes, dabei nicht behindert zu sein braucht (Müller, Fr.). Wird nun bei den hier in Frage kommenden Ikterusarten noch Fett mit der Nahrung gereicht, wie das wohl meistens vor der Krankenhausbehandlung der Patienten der Fall ist, so erfolgt durch den pankreatischen Saft und zum Teil auch durch Bakterien eine reichliche Fettspaltung, die Zersetzungsprodukte lädieren die Darmwände und führen zu Störungen seitens des Darmes (Krehl), so daß also damit genug Gelegenheit zum Eindringen von Bakterien oder deren Toxine in die Lymph- und Blutbahnen (Pfortader) und folglich zur Infektion der Gallenwege gegeben ist (Cholangitis). Damit ist aber auch bei bestehendem Ikterus der Schritt zur weiteren Schädigung der Leberzellen getan. Zur Erhärtung und Ergänzung dieser Anschauungen zitiere ich weiter Krehl: „Die Leberzellen selbst werden (beim Ikterus) gedrückt und auseinander gedrängt. Sie fahren beim Menschen wenigstens anfangs mit der Sekretion fort. Doch bei länger dauernder Gallenstauung dürften sie in ihrer Struktur und Funktion leiden. Auch Nekrosen und Entzündungsherde können offenbar leicht in der Leber eintreten. Sie sind wahrscheinlich zum Teil

auf die chemische Wirkung der Galle zum Teil aber auch darauf zurückzuführen, daß Mikroorganismen in der stagnierenden Galle nach oben wandern. Für die Resorption der Galle ist nun nicht allein die Größe des Hindernisses sondern auch ihre Konsistenz von Bedeutung: ein farbstoffreiches, zähes Sekret wird schon bei sehr geringen Einengungen der feinen Gallenwege, wie sie ein Katarrh derselben, vielleicht auch Schwellung der fettig entarteten Leberzellen und vor allem die Gallenthromben mit sich bringen, leicht resorbiert. So pflegt man den Ikterus bei Phosphor- und Toluylendiaminvergiftung zu erklären. So auch die Gelbsucht, welche sich bei zahlreichen chemischen und durch Mikroorganismen bewirkten Vergiftungen z. B. Schlangenbiß, Pneumonie, pyämischen und septischen Erkrankungen und anderen Intoxikationen und Infektionskrankheiten findet". Eppinger ist heute der Ansicht, daß die Gelbsucht bei der akuten gelben Leberatrophie nicht allein durch die rein mechanische Verlegung (Kompression feiner Gallengänge, schrumpfendes Bindegewebe) erklärt werden könne, er nimmt hierfür vielmehr die Wahrscheinlichkeit einer Insuffizienz der Kupfferschen Sternzellen (Gefäßendothelien in den Pfortaderkapillaren) in der Leber an. Nach ihm wird der totale Zerfall der Erythrozyten und die Umwandlung des Hämins in Eisen und Bilirubin in den Kupfferzellen bewirkt, während die Milzfunktion hauptsächlich nur in einer Andauung der roten Blutkörperchen besteht.

Wir haben also schon in dem Ikterus ein wesentliches schädigendes Moment festgestellt, daß ich umsomehr hervorhebe, als es für gewöhnlich dem akuten Zerfall des Lebergewebes bei der akuten gelben Leberatrophie vorausgeht. Damit ist aber nur ein Teil der Bedingungen für die Auslösung des Parenchymzerfalles erklärt. Wir müssen weiter gehen und auch andere Möglichkeiten in den Kreis unserer Betrachtungen einbeziehen. Es sind nämlich, wie eingangs angeführt, Befunde erhoben worden, die klinisch und pathologisch-anatomisch der akuten gelben Leberatrophie entsprachen, ohne daß ein ikterisches Vorstadium voraufging, bei denen vielmehr der Ikterus gleichzeitig oder sogar erst später nach dem Auftreten der akuten klinischen Erscheinungen einsetzte, wie bereits Frerichs erwähnt. Ferner hat man manchmal die klinischen und anatomischen Befunde bei Phosphor, Arsen und anderen Intoxikationen von der eigentlichen akuten gelben Atrophie nicht zu unterscheiden vermocht. Hedderich z. B. beschrieb einen Fall, bei dem anamnestisch die Phosphorvergiftung zweifellos feststand, während das klinische Bild mehr für akute gelbe Leberatrophie sprach, so daß der Fall als eine Kombination von P-Vergiftung und akuter gelber Leberatrophie aufgefaßt wurde. Hedderich wies in seiner Arbeit auf Ossikowszky (1870) hin, der sogar soweit ging, die P-Vergiftung mit der akuten gelben Leberatrophie zu identifizieren, und der die Behauptung



aufstellte, daß die sogenannte akute gelbe Leberatrophie nur eine verkannte Phosphorvergiftung sei. Ossikowszky begründete seine Anschauungen mit den Feststellungen, daß die Leberatrophie bei chronischen Fällen von P-Vergiftung fast konstant auftrete, daß in der Hälfte der Fälle von P-Vergiftung ebenfalls Milzvergrößerung vorkomme, daß die Ähnlichkeit der zerebralen Symptome bei beiden Erkrankungen auffallend sei und endlich, daß Leuzin und Tyrosin bei beiden nachweisbar sei. Hedderich lehnte mit Recht diese zu weit gehenden Bestrebungen nach derartiger Identifizierung der beiden Erkrankungen ab, aber er forderte für die Diagnosestellung der akuten gelben Leberatrophie den unbedingten Ausschluß einer Phosphorvergiftung in der Anamnese. Die Unterscheidungsmerkmale der akuten gelben Leberatrophie gegen die Phosphorvergiftung wurden von Quincke folgendermaßen zusammengefaßt:

1. Längeres, meist leichtes ikterisches Vorstadium (ein bis zwei Wochen) bei Leberatrophie — akuter Gastrizismus, zweitägige Pause, Ikterus am dritten Tage bei P-Vergiftung;

2. Ikterus intensiver, älter bei Leberatrophie — Ikterus frischer und weniger dunkel bei P-Vergiftung.

3. Leber empfindlich, verkleinert bei Leberatrophie-Leber vom dritten Tage ab anschwellend und empfindlich bei P-Vergiftung.;

4. Cerebralsymptome plötzlich einsetzend, Kombination und Wechsel von Erregung und Depression ein bis zwei Tage vor dem Tode bei Leberatrophie — Cerebralsymptome mehr der allgemeinen Prostration entsprechend, mehr depressiv und am Ende hervortretend bei P-Vergiftung;

5. Im Urin: Oxymandelsäure, Leuzin, reichlich Tyrosin bei Leberatrophie — Fleischmilchsäure im Urin bei P-Vergiftung (bei beiden Pepton, Fleischmilchsäure und Tyrosin);

6. Blutungen kleiner, spärlicher bei Leberatrophie — Blutungen reichlicher, ausgedehnter bei P-Vergiftung;

7. Gesamtdauer der Krankheit meist einige Wochen bei Leberatrophie — Gesamtdauer kürzer als eine Woche bei P-Vergiftung.

Diese Gegenüberstellungen erscheinen zwar etwas schematisiert, aber bei den typischen Fällen bestehen sie zweifellos in den Grundzügen. Die Blutungen bei der P-Vergiftung werden in den Literaturberichten als das hervorstechendste Moment neben der geschwollenen und fettig infiltrierten Leber hingestellt und zwar betreffen die ausgedehnten Blutungen fast konstant die Magenschleimhaut, aber auch alle anderen Organe. Bei einer Reihe von Fällen lassen sich aber ebenso zweifellos bei anatomischer Betrachtung keine scharfen Grenzen zwischen beiden Erkrankungen ziehen. Wir wissen z. B. wie verschieden stark die einzelnen Symptome bei der akuten gelben Leberatrophie trotz der Einheit-

lichkeit des Krankheitsbildes ausgesprochen sein können. Die Blutungen sind unter Umständen sehr ausgedehnt, wie Mitteilungen von Meder, Bendig, Kissel u. a. beweisen und worauf schon Frerichs hinwies, anderseits können Leuzin und Tyrosin bei akuter gelber Leberatrophie im Urin fehlen oder nur spärlich vorhanden sein. Liefmann[1]) betont auf Grund einer histologischen Arbeit, daß die akute gelbe Leberatrophie nicht nur mit einem primären Kernschwund, sondern auch ähnlich der Phosphorleber mit primärer Fettinfiltration einhergehen könne. Nach Rieß[2]) stellt die P-Vergiftung eine allgemeine Intoxikation dar, die neben anderen Organen und Geweben vorzugsweise die Leber befällt, wogegen die akute Leberatrophie eine akute Leberentzündung mit sekundärer Beteiligung der übrigen Organe sei. Nach ihm werden in der Phosphorleber interstitielle Bindegewebswucherungen mit kleinzelliger Infiltration vermißt oder nur in schwachen Anfängen beobachtet; bei der akuten gelben Leberatrophie sollen sie jedoch von besonderer Bedeutung sein. Anschütz hebt das Vorwiegen der Fettentartung und die Beteiligung der Magenschleimhaut bei der P-Vergiftung hervor, während bei der akuten gelben Leberatrophie die Zellnekrose der Leber im Vordergrund stehe. Der Ikterus bei der P-Vergiftung wird von Stadelmann auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen nicht auf Gallenstauung, sondern auf einer durch die Einwirkung des Phosphors hervorgerufenen Veränderung in der Tätigkeit der Leberzellen zurückgeführt, wobei die Gallenproduktion in einer gewissen umgekehrten Korrelation zur Stärke der Gelbsucht stehen soll. Diese Feststellungen wurden auch bei der akuten Leberatrophie vielfach gemacht. Bei den eingangs von mir beschriebenen Fällen von akuter gelber Leberatrophie eigner Beobachtung fanden sich in der Gallenblase auch nur wenige Kubikzentimeter einer eingedickten Galle. Nach Schmaus und Boehm erhebt man in der Leber bei der experimentellen Phosphorvergiftung den Befund einer grobkörnigen Ausscheidung von Protoplasma, neben feinem Gerinnsel und fädigen, eine Wabenstruktur vortäuschenden Gebilden, die von den Untersuchern als Hüllen von Fettropfen gedeutet wurden, ferner Schaumstrukturen, durch Myelinkörper hervorgerufen und endlich myelinartiger Massen mit konzentrisch angeordneten Fäden. Weiter erwähnt Pilzecker bei der experimentellen Phosphorvergiftung eine starke Degeneration der Leberzellen, schlecht färbbare Kerne, trübes Protoplasma, feinkörnige Fettinfiltration und stellenweise vakuoläre Degeneration. Er fand dabei keine Gallengangswucherungen. Für die experimentelle Arsenvergiftung gewann er ähnliche Befunde (körniger Zerfall der Leberzellen mit fein-

[1]) Zit. in „Krankheiten der Verdauungsorgane" von Lorenz im Jahrbuch f. prakt. Ärzte (Schwalbe) 1906 S. 227.

[2]) Schwalbes Jahrbuch f. prakt. Ärzte. 1906. S. 227.



körniger Fetteinlagerung, keine Gallengangs- und keine Bindegewebswucherung).

Die anatomischen Veränderungen an der Leber bei der akuten gelben Leberatrophie stellen sich hauptsächlich als akute Zellnekrosen und Fettinfiltrationen dar. Man findet einen ausgedehnten Untergang der Leberzellbalken, meist in der Läppchenperipherie und Schwinden der Gallenkapillaren daselbst. Aber auch das umgekehrte Verhalten wurde beobachtet: Zerfall im Zentrum der Acini (Meder, Buß). In den am stärksten zerfallenen Partien sind fast nur noch homogenes oder streifiges Bindegewebe, körniger Zelldetritus, pyknotische und karyolytische Kernreste, zuweilen Blutaustritte zu erkennen. Das interlobäre Bindegewebe wurde verbreitert, öfters neugebildet und mit kleinzelliger Infiltration durchsetzt gefunden (Rieß u. a.). Quincke hält diese Zunahme des Bindegewebes zum Teil nur für eine scheinbare, relative, wegen Schwundes der dazwischen liegenden Zahlen, zum Teil sollen es ältere schon längst bestandene Veränderungen sein, er räumt aber andererseits auch die Existenz von neugebildetem Bindegewebe mit kleinzelliger Infiltration ein. Der Rest der Leberzellen ist in der Regel großtropfig verfettet und ohne Kerne. Ferner finden sich öfters, aber nicht immer, gewucherte Gallengänge und zierliche Gallenthromben (Eppinger, Fraenkel), weiter reparatorische Vorgänge. Letztere können unter Umständen sehr ausgedehnt sein, und wir haben dann in diesen Regeneraten, die meist keine für die normale Leberstruktur typische Anordnung zeigen, die Anfänge eines Heilungsprozesses zu erblicken. Tatsächlich gibt es eine Reihe von Fällen echter akuter Leberatrophie, die in Heilung oder in chronische Cirrhose übergehen (Meder, Stroebe, Marchand, Kahlden, Eppinger u. a.). Eppinger sieht sogar in den regenerativen Vorgängen bei akuten und subakuten Parenchymdegenerationen der Leber die wichtigste Entstehungsursache vieler chronischer Lebererkrankungen, und er weist auch besonders auf die von Paltauf gewürdigten Cirrhosen nach nicht zu rasch verlaufenden Phosphorvergiftungen hin. Bei makroskopischer Betrachtung der meist stark verkleinerten Lebern entsprechen den am stärksten zerfallenen Partien die roten konfluierenden Züge (rote Atrophie), in die bei besonders schweren Fällen fast die ganze Leber übergegangen sein kann, während die noch erhaltenen Gruppen von Zellen oder deren Reste und die Regenerate durch die — in vivo infolge starker Hyperämie blaurot (Fraenkel, Umber), bei der Sektion infolge Blutleere und Hervortreten der durch Gallenfarbstoff gelb gefärbten Eigenfarbe des Parenchyms gelb aussehenden — Knoten dargestellt werden (gelbe Atrophie).

In dem anatomischen Befunde bei der Phosphorleber überwiegen die primären, enormen tropfenförmigen Fetteinlagerungen in den Zellen



über die eigentlichen Nekrosen, so daß das Organ schon makroskopisch vergrößert und gelb-fettglänzend erscheint. Parenchymatöse interstitielle Blutungen sind dabei öfters gesehen worden, im Einklang mit den bei dieser Erkrankung so stark im Vordergrunde stehenden Blutungen in allen möglichen Körperorganen. Anderseits kommen, wie gesagt, auch bei der akuten gelben Leberatrophie häufig interstitielle Leberblutungen und anderweitige, unter Umständen ausgedehnte Organblutungen vor. Als Kuriosum beschreibt Hammer den Fall einer bereits 9 Stunden nach der Gifteinnahme zur Sektion gekommenen P-Vergiftung, bei der nur im Gehirn und längs der Markscheiden der Nerven hochgradigste Fettinfiltrationen gefunden wurden, während die Leber und die übrigen Organe keine nenenswerten Veränderungen aufwiesen. Hill fand 8 Tage nach der Intoxikation eine stark geschrumpfte und verkleinerte Leber mit fettig degenerierten Acinis. Ein Fall von Reichel hatte zwar enorme Leberverfettung, aber keinen Ikterus, keine Gallenfarbstoffe und keine Milchsäure im Urin (wohl 1,3% Zucker).

Pecagnoni stellte bei einem akuten Falle von P-Intoxikation Neubildung von interstitiellem Bindegewebe fest, ein Befund der sonst nur bei chronischer Vergiftung vorkommen soll.

Aus dem Angeführten scheint mir bemerkenswert, daß trotz vieler Unterschiede, die häufig mehr quantitativer als qualitativer Art sind, mannigfache Berührungspunkte zwischen der akuten gelben Leberatrophie und der Phosphorvergiftung sich ergeben. Das Phosphorgift schädigt ziemlich rasch alle Körperorgane, es bewirkt vorwiegend primäre Verfettungen und Epithelzerstörungen (Zerreißen der Kapillaren und Venen und dadurch hervorgerufene ausgedehnte Blutungen). Leber, Nieren und Herzmuskel zeigen sich infolge der starken Fettinfiltration auf dem Sektionstisch meist vergrößert und gelb gefärbt. Sogar im Urin wurden Fettropfen und fettig infiltrierte Epithelien gefunden (Reichel). Die sekundären nekrotisch-atrophischen Erscheinungen an der Leber treten deshalb hier im Vergleich zur akuten gelben Leberatrophie meist weniger hervor, nachdem im Verlaufe der Erkrankung infolge Freiwerdens proteolytischer Fermente die akuten Symptome, die der P-Vergiftung ebenso wie der Leberatrophie auch klinisch das Gepräge geben, eingesetzt haben, und es treffen diese überall auf vorher durch den Phosphor bereits geschädigte Organe. Hierdurch lassen sich zweifellos eine Reihe von klinischen und anatomischen Abweichungen gegenüber der akuten gelben Leberatrophie erklären. Denn bei der Leberatrophie tritt die durch den in der Regel voraufgehenden Ikterus, gleich welcher Aetiologie, primär verursachte und im Vergleich zur Phosphorleber zunächst relativ leichtere Schädigung der Leber mehr hervor als die der übrigen Körperorgane. Im Moment des Freiwerdens der proteolytischen Fermente trifft daher die Noxe bei der Leberatrophie, zumal durch den

Wegfall des Gewebsschutzes den Giften in loco größere Angriffsflächen angeboten werden, vor allem die Leber, in die noch keine oder nur geringe Fetteinwanderungen stattgefunden haben. Dadurch werden hier die Einschmelzungsprozesse unverwischter erkennbar und die sekundären Verfettungen machen sich nur noch an den mehr oder weniger erhaltenen Leberzellresten geltend. Wir finden nämlich, allgemein gesprochen, Fetteinwanderungen — das Fett stammt wahrscheinlich aus dem Unterhautzellgewebe — überall da, wo Körperzellen geschädigt, aber in ihrem Aufbau noch erhalten sind (Lebedeff). Das Auftreten von Fett ist dabei an die Schädigung des Zellprotoplasmas gebunden, da die Intensität der Schädigung über die Aufnahme des Fettes entscheidet und beim vollständigen Nekrosetod der Zellen keine Einwanderung von Fett mehr erfolgt (Fischler).

Wir dürfen demnach schließen, daß die Unterschiede im Krankheitsbilde der akuten gelben Leberatrophie und der Phosphorvergiftung sich zum großen Teil auf primäre, durch die Verschiedenheit bezw. besondere Spezifität der Noxen bedingte Veränderungen zurückführen lassen, während der durch das Freiwerden von Fermenten bestimmte Charakter der beiden Erkrankungen in den Grundzügen ziemlich der gleiche ist.

Letztere Behauptung findet eine wesentliche Stütze durch den Hinweis auf die Fälle von Phosphorvergiftung, die klinisch und anatomisch mit der akuten gelben Leberatrophie weitgehende Übereinstimmungen aufweisen.

Wir sind mit Fischler berechtigt, die akute gelbe Leberatrophie und die Phosphorintoxikation mit der sogenannten „zentralen Läppchennekrose“ (Koagulationsnekrose) in nahe Verbindung zu bringen, obwohl die Lebernekrosen bei obigen Erkrankungen nur selten zentral gelegen sind, sondern häufiger die Peripherie der Acini betreffen. Dieser Umstand hängt aber wohl auch von dem Grade des pathologischen Eiweißabbaues, von der Stärke des Parenchymzerfalles und von der Art und den Angriffspunkten der schädigenden Momente ab. Es verlohnt sich, hier einige Sätze aus den Fischlerschen Ausführungen wiederzugeben: „Man denke nur an die akute gelbe Leberatrophie, bei der nach einem anscheinend harmlosen Vorstadium, einem Ikterus, der sich bis jetzt wenigstens in nichts von einem der häufigsten harmlosen Ikterusarten unterscheiden läßt, in dem aber wahrscheinlich die notwendige intensive Schädigung des Organs erfolgt, plötzlich — katastrophal, genau wie dei den Eckschen Hunden mit Pankreasläsion — eine völlige Verdauung des Organes eintritt unter Auftreten bekannter Eiweißspaltungsprodukte des Leuzins, des Tyrosins, die wir auch durch Trypsinverdauung erhalten. Um nun die Parallele vollkommen zu machen,



so werden durch die unvollkommenen Spaltungsprodukte des Eiweißes die zerebralen Reizerscheinungen, die schweren manischen Zustände, welche bei akuter gelber Leberatrophie so häufig sind, sowie die komatösen Erscheinungen veranlaßt. Auch die Unabwendbarkeit des letalen Ausganges ist eine bemerkenswerte Ähnlichkeit".

Genau so verhält es sich mit anderen hierher gehörigen Parenchymdegenerationen der Leber. Ich erwähne nur die Vergiftung durch Knollenblätterschwamm, über die aus unserer Klinik von Treupel und Rehorn kürzlich eine größere Arbeit erschienen ist. Die Treupel-Rehornschen Anschauungen, die sich unter eingehender Berücksichtigung der einschlägigen Literatur auf eigene klinische und anatomische Beobachtungen stützen und auch auf Fischler Bezug nehmen, nähern sich im wesentlichen meinen Ausführungen und konnten von den Verfassern ebenfalls mit der „zentralen Läppchennekrose" Fischlers durchaus in Einklang gebracht werden, zumal sich hierbei der zentroacinäre Parenchymzerfall der Leber besonders scharf hervorheben ließ. Fraenkel betont in einer kürzlich erschienenen Arbeit über Knollenblätterschwammvergiftung (3 sezierte Fälle) die große Schwierigkeit der Abgrenzung dieser gegen die Phosphorvergiftung und die akute gelbe Leberatrophie. Er hebt dabei besonders die schweren Verfettungen der großen Parenchyme: Herz, Leber, Nieren und die Hämorrhagien hervor. Die von diesem Autor festgestellten Unterscheidungsmerkmale gegen die P-Vergiftung und die akute gelbe Leberatrophie beziehen sich auf die von ihm bei den Pilzvergiftungen konstant gesehene Verfettung der quergestreiften Muskulatur und den Untergang ihrer kontraktilen Substanz, ferner auf das Fehlen von Gallenthromben und das Ausbleiben oder nur geringgradige Vorhandensein des Ikterus (letzteres auch von Treupel und Rehorn angegeben). Die Fraenkelschen Unterscheidungen erscheinen hinsichtlich der Verfettungen der Willkürmuskulatur hinreichend stichhaltig, obwohl, wie er selbst im Hinblick auf die Literatur erwähnt, auch bei der Phosphorvergiftung gelegentlich derartige Muskelverfettungen gesehen und andererseits in den meisten Fällen — es handelt sich durchweg um ältere Beobachtungen — diese Dinge wahrscheinlich nicht genügend beachtet wurden. Ziehen wir überdies in Betracht, daß das Fehlen der Gallenthromben und des Ikterus auch bei akuter gelber Leberatrophie und P-Vergiftung, allerdings ziemlich selten, beobachtet werden konnte, so haben wir hierin weiter verwertbare Momente für unsere Auffassungen. Sie berechtigen uns mit Rücksicht auf die sonst frappante Ähnlichkeit der klinischen und anatomischen Befunde auch hier zu der Annahme, daß zwar die primär angreifende spezielle Noxe ihre prädilektiven Organveränderungen setzt, daß aber der durch den pathologischen Eiweißzerfall in der Leber



bestimmte eigentliche Charakter der Erkrankung wahrscheinlich im Prinzip derselbe ist, wie bei den anderen Parenchymdegenerationen der Leber.

Im folgenden weise ich nun noch auf zwei Erscheinungen hin, die, obwohl für die akute gelbe Leberatrophie und die P-Vergiftung nicht spezifisch, doch ziemlich konstant hierbei vorkommen: Die Erhöhung der Erythrozytenzahlen und das Verhalten der polymorphkernigen Leukozyten. Es werden nämlich auffallend häufig Erythrozytenwerte gefunden, die zwischen 5,5 und 8 Millionen im Kubikmillimeter schwanken. V. Jaksch bezeichnete die von seinem Schüler Taußig bei Phosphorvergiftung gefundene „transitorische Hyperglobulie" als eins der konstantesten Symptome dieser Erkrankung. Bei 118 Blutuntersuchungen wurde in 76% Vermehrung der Erythrozyten festgestellt. Die Höchstzahlen betrugen dabei 8,25 Millionen. Dieselben Befunde erhob Silbermann bei akuter P-Vergiftung und auch Pisarski konnte bei 6 Fällen von P-Vergiftung durchweg Hyperglobulie nachweisen. In ganz ähnlicher Weise waren in den darauf untersuchten Fällen von akuter gelber Leberatrophie der Färbeindex und die Erythrozytenwerte im Blut erhöht (Pribram und Walter, Umber), in Übereinstimmung mit meinen eigenen Fällen, die beide annähernd 7 000 000 rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter hatten. Die sich an diesen eigenartigen Blutbefund anknüpfenden Theorien haben bis heute keine ganz befriedigende Erklärung geben können. Limbeck und ebenso Umber machte eine Eindickung des Blutes infolge des dauernden Erbrechens dafür verantwortlich. Bei einem Umberschen Falle von atrophia hepatis acutissima betrug der Schichtungsquotient des Blutes 80 rote Blutkörperchen zu 20 Serum, statt 50: 50 normalerweise. Grawitz[1]) führte die Polyglobulie auf die Anwesenheit von Galle im Blute zurück; v. Jaksch nahm für die P-Vergiftung einen Reiz auf das Knochenmark durch den Phosphor an, ebenso glaubte Pisarski die Polyzythämie mit einer Knochenmarkserkrankung in Verbindung bringen zu müssen. Er fand einen Hinweis auf diese Annahme in der von ihm festgestellten Druckempfindlichkeit der Wirbel- und Rippenknochen bei seinen 6 Fällen, wobei auch bei 5 Fällen das Erbrechen fehlte. Andere Untersuchungen in dieser Richtung ließen für diese These keine sicheren Anhaltspunkte gewinnen, da im Blutbild die Vorstufen der Erythrozyten und sonstige auf Knochenmarksreizung hinweisende Zellformen vermißt wurden, was ich auch durch meine Beobachtungen bestätigen kann. Steiger prüfte die Frage nach der Hyperglobulie beim Menschen experimentell durch die Einverleibung spezifischer Lebergifte, und er führte die gefundenen erhöhten Erythrozytenwerte auf eine Schädigung

[1]) Zitiert bei Pisarki.

der Leberzellen zurück, die seiner Auffassung nach im Einklang steht mit der dabei nachgewiesenen Urobilinausscheidung im Harne. Er setzte die hierbei angenommene mangelhafte Hämoglobinzerstörung in der Leber zu der gleichzeitig vorhandenen Verminderung der Gallenproduktion in Beziehung[1]). Heß und Saxl hatten vorher schon festgestellt, daß die durch intravitale Einwirkung bestimmter Gifte (gelber Phosphor, Arsen, Strychnin, Koffein, Chloroform, Morphin, Diphterie-Toxin, Adrenalin, Pilokarpin, Strophantin) geschädigten Lebern bei Ratten und Kaninchen postmortal ihre hämoglobinzerstörende Eigenschaft verloren. Sie konnten diese Befunde auch für die durch intravitale Aufnahme von Giften in ihrer Funktion beeinträchtigte Menschenleber post mortem bestätigen, wobei jedoch die auf die Funktionsstörung der Leber hindeutende Urobilinurie und Glykosurie fehlte. Naunyn erblickt allerdings in der Urobilinurie überhaupt keinen zwingenden Beweis für die Annahme einer Lebererkrankung, da die bei bestehender Urobilinurie angenommene Störung der Urobilinausscheidung aus der Galle nicht sicher begründet sei.

Die Ansichten über das Verhalten der polymorphkernigen Leukozyten bei den in Frage stehenden Erkrankungen gehen ebenfalls auseinander. Während Taußig udd Pisarski bei der Phosphorvergiftung einen Leukozytensturz mit späterer Leukozytenvermehrung als charakteristisch für das akute Stadium der Erkrankung fanden, wurden andererseits derartige Befunde oft vermißt. Der eine meiner angeführten Fälle zeigte sogar eine starke Vermehrung der Polymorphkernigen (95%) eine Tatsache, die ich in der gleichen Weise an einem abortiven Fall von akuter gelber Leberatrophie zugleich mit einer leichten Polyglobulie beobachten konnte (ebenfalls 95% Polymorphkernige bei öfteren Untersuchungen). Treupel und Rehorn konstatierten bei der Pilzvergiftung durchweg eine Leukopenie. Sie wiesen hierbei auf die Arbeiten Fischlers hin, in denen sich ein Leukozytensturz mit nachfolgender Lymphozytose nur bei pathologischem Eiweißumsatz in der Leber (Läppchennekrose und anaphylaktischer Schok) vorfand.

Diese Schwankungen in dem Aussehen des weißen Blutbildes bei der akuten gelben Leberatrophie und der P-Intoxikation berechtigen uns aber nicht dazu, die Einordnung dieser Erkrankungen in die Gruppe der sogenannten Läppchennekrose im Fischlerschen Sinne in Frage zu stellen. Denn oft wird es von der Intensität und Extensität der lokalen Zerstörungsprozesse und von der Eigenart der primär schädigenden Noxen abhängen, welche Reaktionsform — ob Leukopenie oder Leuko-

[1]) Treupel und Rehorn sahen bei dem zur Sektion gekommenen Fall von Pilzvergiftung, der auch stärkeren Ikterus hatte, ebenfalls nur wenige Tropfen Galle in der Gallenblase, ebenso wie ich bei den beiden mitgeteilten Fällen von akuter gelber Leberatrophie.



zytose — vorherrscht, wie wir das ja auch bei anderen für gewöhnlich mit Leukopenie einhergehenden Erkrankungen nicht selten sehen.

Meine bisherigen Ausführungen, in denen u. a. durch eine weitgehende Heranziehung der Literatur das Material für die gezogenen Schlüsse geliefert wurde, erfahren eine wesentliche Ergänzung durch die Berücksichtigung der modernen Anschauungen über den pathologischen Stoffwechsel in der Leber bei derartigen Abbauvorgängen. Ich darf wohl vorwegnehmen, daß auch diese Störungen, soweit sich das heute übersehen läßt, bei den in Rede stehenden Erkrankungen prinzipiell nicht verschieden sind, woraus weiter die Berechtigung zu ihrer einheitlichen Zusammenfassung in die Gruppe der sogenannten Läppchennekrosen hervorgeht. Nach Fischler ist eine der wichtigsten Funktionen der Leber die Besorgung des intermediären Eiweißstoffwechsels, also die Aufspaltung und Umsetzung des Eiweißes in seine Endprodukte. Letztere treten normalerweise als Harnstoff im Urin auf, während Aminosäuren und Ammoniak nur in geringen Mengen vorhanden sind. Bei den durch akute Leberschädigungen (akute gelbe Leberatrophie, Phosphorvergiftung etc.) bedingten Störungen im intermediären Eiweißumsatz kommt es unter gleichzeitiger Heranziehung von abgebautem Organeiweiß infolge des Parenchymzerfalles zu einer erheblichen Steigerung der Ammoniak- und Aminosäureausfuhr bei normalen oder herabgesetzten Harnstoffmengen, wobei als Folge des Gewebszerfalles der Gesamtstickstoff im Harne in der Regel vermehrt erscheint (Krehl, Fischler, Richter, Feigl, Pilzecker). Das öfters beobachtete Fehlen der Harnstoffverminderung im Urin trotz hochgradiger Leberzerstörung bewog Richter zu dem Schluß, daß auch in anderen Organen als in der Leber die Harnstoffbildung erfolgen müsse, eine Ansicht, der sich auch Krehl anschließt. Fischler meint, daß es fraglich ist, ob eine pathologisch-anatomisch beobachtete fast völlige Zerstörung der Leber einer tatsächlichen Aufhebung ihrer Funktion gleichkommt, da, wie auch Krehl betont, die Leber wahrscheinlich noch mit relativ wenig Gewebe die Harnstoffsynthese besorgen könne, wodurch sich eine Erklärung für die noch verhältnismäßig hohen Harnstoffzahlen bei scheinbar schwerster Leberdestruktion gewinnen ließe. Die Harnstoffsynthese erfolgt aber nach der heutigen Auffassung wohl sicher zur Hauptsache in der Leber, wie die Mandel-Embdenschen Durchströmungsversuche zu beweisen scheinen. Jansen gelang mit Hilfe dieser Versuche ebenfalls bei Hunden — und Katzenlebern konstant die Gewinnung von Harnstoff aus eingespritzten Aminosäuren. Das Ammoniak im Urin gilt lediglich als Säureindikator (Krehl, Fischler, Feigl) und seine pathologische Vermehrung läßt somit auf eine Übersäuerung der Gewebe schließen. Die Übersäuerung entsteht dabei durch den gestörten intermediären Eiweißstoffwechsel, weil nach Fischler die Leber auch die



Stätte des Säure-Basenausgleichs ist. Bei den Parenchymdegenerationen der Leber nehmen nun die Säuren gewissermaßen das Ammoniak vor der Harnstoffsynthese in Beschlag und beeinträchtigen letztere auf diese Weise, so daß hieraus also eine Harnstoffverminderung im Urin zugunsten der Ammoniakausscheidung resultiert. Auf die Übersäuerung bezw. auf die Verminderung der Alkalescenz des Blutes bei akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung weisen auch v. Jaksch und Richter hin.

Das vermehrte Auftreten von Aminosäuren im Urin (Tyrosin, Leuzin, Tryptophan etc.) fällt besonders der Gewebsdestruktion zur Last, weniger der eigentlichen Funktionsstörung der Leber (Fischler).

Es versagt also bei den in Rede stehenden Erkrankungen, und darin liegt wieder das Gemeinsame, vor allem der normale fermentative Abbau am intermediären Eiweißanteile in der Leber, unter gleichzeitiger pathologischer Einwirkung der mobilisierten Fermente auf die Gewebe, in erster Linie auf die Leber selbst. Die unvollständig abgebauten und von der normalen Harnstoffsynthese zurückgehaltenen Aminokörper, die im Blute kreisen, sind wohl vornehmlich für die schweren Allgemeinsymptome dieser Erkrankungen verantwortlich zu machen. Daneben treten aber noch andere Körper vermehrt auf, die z. T. aus dem ebenfalls gestörten Fettstoffwechsel in der Leber stammen. Es handelt sich hierbei nach den Feststellungen von Joannovicz und Pick um hämolytisch wirkende freie Fettsäuren von außerordentlicher Wirksamkeit. Jakoby fand ebenfalls eine starke Vermehrung dieser alkohol- und ätherlöslichen Hämolysine an Leichenlebern bei akuter gelber Leberatrophie. Von besonderer Bedeutung erscheint nach Feigl ferner der starke relative und absolute Lezithinschwund im Blute bei akuter gelber Leberatrophie, unter gleichzeitigem starken Ansteigen der Cholestearinwerte. Joannovicz und Pick nehmen an, daß die ungesättigten Fettsäuren, welche normalerweise in den lezithinartigen Komplexen gebunden sind, bei der akuten gelben Leberatrophie und der Phosphorvergiftung frei werden. Damit gewinnt die Vorstellung Raum, daß hierbei besonders das aus lezithinartigen Körpern aufgebaute Nervengewebe und die Gehirnsubstanz eine schwere Schädigung erfahren müssen, woraus sich auch z. T. die stark im Vordergrunde stehenden schweren nervösen Allgemeinerscheinungen dieser Erkrankungen erklären ließen.

Ich weise noch auf die von Pick und Hashimoto an eiweißsensibilisierten Meerschweinchen beobachtete Tatsache hin, daß auch der Milz im intravitalen Leberabbau eine zweifellose aktivierende und immunkörperbildende Rolle zukommt, weshalb man, wie auch Eppinger hervorhebt, für manche Fälle von akuter gelber Leberatrophie etc. eine primäre Milzerkrankung voraussetzen darf, in ähnlicher Weise wie dies



für gewisse Formen von Pankreasläsionen Gültigkeit hat (Vergleiche die bei Leberschädigung durch Chloroformwirkung und Eckscher Fistel bei gleichzeitiger Pankreasläsion hervorgerufene zentrale Läppchennekrose Fischlers und die von Salomon ausgesprochene Vermutung, daß bei bestehender Gallenstauung dem Pankreassekret ein aktivierender Einfluß auf die Leberfermente und damit auf den Parenchymzerfall zukomme).

Meine Darstellungen lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie ist durchaus uneinheitlich. Doch fällt dem gewöhnlichen Ikterus katarrhalis, namentlich für die auffällige Häufung dieser Erkrankung in den letzten Jahren eine Hauptrolle zu. Auch zeigen sich beim Ikteris katarrhalis oft Andeutungen von Übergängen in die schwere Form der Lebererkrankung.

2. a) Ein Vergleich zwischen der akuten gelben Leberatrophie und der Phosphorvergiftung (und ähnlichen Parenchymdegenerationen der Leber) läßt trotz mancher äußeren Verschiedenheiten im wesentlichen doch eine weitgehende Übereinstimmung, namentlich in den durch den fermentativen Leberparenchymzerfall hervorgerufenen Krankheitserscheinungen erkennen.

b) Die Verschiedenheiten sind oft nur quantitativer Art, zum großen Teil werden sie durch die Verschiedenheit und die besondere Natur der primär angreifenden Noxen bedingt.

3. Die akute gelbe Leberatrophie läßt sich ebenso wie die Phosphorvergiftung mit dem von Fischler an seinen Eckschen Fistelhunden beobachteten Krankheitsbilde, der sogenannten „zentralen Läppchennekrose“ in sehr nahe Beziehungen bringen und ist wahrscheinlich im Prinzip dasselbe, eine Erhebung die von Treupel und Rehorn auch für die Vergiftung mit Knollenblätterschwamm gemacht wurde.

4. Die Blutbefunde bei den in Frage stehenden Erkrankungen sind durch eine Vermehrung der roten Blutkörperchen und durch eine vermutliche Eigenart im weißen Blutbilde gekennzeichnet.

5. a) Bei pathologisch-physiologischer Betrachtung fällt bei den mit akutem Parenchymzerfall der Leber einhergehenden Erkrankungen besonders eine starke Vermehrung der Aminosäuren im Urin, sowie ein Ansteigen der freien Fettsäuren und eine starke Verminderung der Lezithine im Blutserum auf.

b) Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß auch aktivierende Einflüsse seitens der Milz und des Pankreas auf die pathologische Befreiung der Leberfermente von Fall zu Fall in Betracht kommen.



Literatur.

[1]) Albu: Med. Klinik 1920, Nr. 11. — [2]) Anschütz: zitiert in Schwalbes Jahrbuch 1901, S. 13. — [3]) Bendig: Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 34. — [4]) v. Brackel: Volkmanns Sammlung kl. Vorträge 1913, Nr. 674. Innere Medizin Nr. 218. — [5]) Buss: Berl. klin. Wochenschr. 1889, S. 977. — [6]) Eppinger: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1918 (Springer). — [7]) Feigl und Luce: Biochem. Zeitschr. **79**, 1917, 162. — [8]) Feigl: Biochem. Zeitschr. **86**, 1918. H. 1/2. — [9]) Fischler: Physiologie und Pathologie der Leber. Berl. 1918. — [10]) Fränkel: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 9. — [11]) Fränkel: Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 42. — [12]) Frerichs: Klinik der Leberkrankheiten. Bd. I. 1858. — [13]) Grawitz: zitiert bei Pisarski. — [14]) Hammer: Prager med. Wochenschr. Nr. 8. — [15]) Hedderich: Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 93. — [16]) Hess & Saxl: Dtsch. Archiv f. klin. Med. **104**. 1911. — [17]) Hildebrandt: Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 10. — [18]) Hill: The Lancet. 22. Febr. Ref. in Schwalbes Jahrb. 1890, S. 174. — [19]) Huber und Kausch: Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 4. — [20]) Jacoby: Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 677. — [21]) v. Jaksch: Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 1. — [22]) Jansen: Ref. Centralbl. f. inn. Med. 1916, S. 11. — [23]) Joannovicz und Pick: Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 20. — [24]) Kahlden: Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 1096. — [25]) Krehl: Pathol. Physiologie 1910. — [26])Lebedeff: zitiert bei Fischler. — [27]) Liefmann: Zit. in Schwalbes Jahrb. 1906, S. 227. — [28]) Limbeck: zit. bei Pisarski. — [29]) Marchand: Zieglers Beiträge **17**, 1895. S. 206. — [30]) Maschka: $^1/_4$ Jahr.-Schrift f. gerichtl. Med. **45**, S. 232. — [31]) Meder: Zieglers Beiträge 1895 **17**, S. 143. — [32]) Milue: Arch. of int. med. 1911, Nov. 1915. — Ref. Centralbl. f. inn. Med. 1912, S. 194. — [33]) Müller, Fr.: Zeitschr. f. klin. Med. **12**, 1887. — [34]) Münzer: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 1894. — [35]) Münzer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1894, S. 199. — [36]) Naunyn: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31**, Heft 5. — [37]) Novak und Whitney: Arch. of int. med. 1911, März 15. — Ref. Centralbl. f. inn. Med. 1912, S. 194. — [38]) Ossikowsky: Wien. med. Wochenschr. 1891, Nr. 33 u. 34. — [39]) Pecagnoni: zit. in Schwalbes Jahrb. 1910, S. 523. — [40]) Pick und Hashimoto: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **76**, 1914. — [41]) Pilzecker: Zeitschr. f. physiol. Chemie 1903, S. 157. — [42]) Pisarski: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**, 1908. — [43]) Pribram u. Walter: Prag. med. Wochenschr. 1912, S. 220. — [44]) Quincke: Nothnagels spec. Pathol. u. Therap. **18**, 1899, S. 296. — [45]) Reichel: Wien. med. Wochenschr. 1895, Nr. 9. — [46]) Richter: Berl. klin. Wochenschr. 1896, S. 453. — [47]) Riess: Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 23. — [48]) Rokitansky: zit. bei Frerichs. — [49]) Salomon: Berl. klin. Wochenschrift 1917, Nr. 5. — [50]) Senator: Charité-Annalen **1**, 18. — [51]) Silbermann: Prag. med. Wochenschr. 1907. — [52]) Stadelmann: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **24**. — [53]) Steiger: Med. Klin. 1912, S. 1746. — [54]) Stroebe: Zieglers Beiträge **21**, 1897. — [55]) Schmaus u. Boehm: Virchows Archiv **152**, 1898. — [56]) Taussig: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 1892. — [57]) Taussig: Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 19. — [58]) Treupel u. Rehorn: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 19/20. — [59]) Umber: Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 17. — [60]) Versé: Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 6.



(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau. [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski].)

Xanthomatosis und Hypercholesterinämie. Ein Beitrag zur Frage ihrer genetischen Beziehungen.

Von

F. Rosenthal und **R. Braunisch.**

Die auffallend häufige Kombination einer so seltenen Hautaffektion, wie sie die Xanthomatosis darstellt, mit Ikterus und Diabetes hat bereits den ersten Beobachtern dieses Krankheitsprozesses einen engen Zusammenhang zwischen diesen Affektionen nahegelegt. Daß es sich hierbei wohl nicht um ein zufälliges Zusammentreffen von an sich unabhängigen Krankheitsprozessen handelt, dafür sprechen in beweisender Form die Ergebnisse der deutschen und ausländischen Statistik. Alle in dieser Richtung unternommenen statistischen Untersuchungen deuten darauf hin, daß zweifellos ein engerer Zusammenhang zwischen Xanthomatosis einerseits und Diabetes und Ikterus andererseits besteht, und nur die Art dieses Zusammenhanges dürfte in der neueren Literatur Gegenstand einer Diskussion sein. Ein gewisses Verständnis für die Beziehungen zwischen diesen drei Erkrankungen haben wohl zuerst die Untersuchungen von Quinquaud eröffnet, welcher im Jahre 1888 bedeutende Mengen von Fett und Cholesterin im Blute Xanthomatöser fand und mit voller Schärfe die Annahme aussprach, daß die Speicherung von Cholesterin im Blute in letzter Linie die Ursache der Xanthomatosis darstelle. Während viele Autoren in der Folgezeit eine strenge Scheidung des diabetischen und ikterischen Xanthoms von der umschriebenen, lokalen xanthomatösen Knötcheneruption an den Augenlidern verlangten, konnten Störk, Pinkus und Pick, Pringsheim durch für das Verständnis des Xanthoms grundlegende Untersuchungen den Beweis erbringen, daß zwischen der gewöhnlichen Form und der viel selteneren allgemein am Körper verbreiteten papulotuberösen Form und dem Xanthom „en tumeurs" kein prinzipieller Unterschied besteht und daß allen Formen gemeinsam ist der Gehalt an doppelbrechender Substanz, die als Cholesterinester identifiziert werden konnte.

Nach diesen Autoren ist das Wesentliche für die Xanthomatosis die gesetzmäßige Einlagerung von Cholesterinestern in die Xanthomzelle, wodurch dem ganzen Prozeß sein eigentümlicher klinischer und anato-



mischer Stempel aufgedrückt wird. Die sogen. spezifische Xanthomzelle, eine große Zelle aus wabenförmigem Plasma mit ganz gleichmäßigen Maschen und einem oder mehreren dunkel gefärbten Kernen ist nichts anderes als eine Bindegewebszelle, deren Protoplasma durch Einlagerung der oben erwähnten doppelbrechenden lipoiden Substanz auseinandergewichen ist und das wabenförmig schaumige Aussehen angenommen hat. Dieser histologische Nachweis der Infiltration mit doppelbrechender Substanz ließ sich von Pinkus und Pick für alle Xanthomformen erbringen. Neben dieser Cholesterininfiltration der Bindegewebszellen ließ sich in allen Xanthomfällen, soweit sie untersucht wurden, eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Blute feststellen, der über die Normalwerte von 0,14—0,16% beträchtlich hinausging. Diese Ergebnisse führten Pinkus und Pick zu dem Schluß, daß der Xanthomatosis in letzter Linie eine Hypercholesterinämie zugrunde liegt, bei der im disponierten Gewebe (Bindegewebe, Narben) eine Cholesterininfiltration stattfindet, die je nach der Größe und dem Schwanken der Hypercholesterinämie ab- und zunehmen kann, so daß neue Xanthome entstehen und alte verschwinden.

Die meisten Xanthomfälle in der Literatur sind zusammen mit einer Hypercholesterinämie bei Gravidität, Ikterus und Diabetes beobachtet worden, die wenigsten bei einer sogen. essentiellen Hypercholesterinämie, die nicht mit den erwähnten Krankheiten vergesellschaftet war. Für die Ätiologie der Xanthomatosis dürften die letzteren Fälle von ganz besonderer Bedeutung sein. Bleibt doch auf Grund der bisher in der Literatur niedergelegten Erfahrungen die Streitfrage zu beantworten, inwieweit die Hypercholesterinämie die Vorbedingung für die Ablagerung der xanthomatösen Knoten in der Haut und den inneren Organen darstellt, und inwieweit möglicherweise die Hypercholesterinämie ein koordiniertes Symptom darstellt, das mit der Ablagerung der Cholesterinester in der Haut und den inneren Organen parallel geht, ohne dem xanthomatösen Prozeß selbst zeitlich und kausal voranzugehen. Auch die weitere Streitfrage bleibt offen, ob nicht möglicherweise die Hypercholesterinämie bei der Xanthomatosis eine Sekundärerscheinung darstellen und durch periodische Ausschwemmung aus den Cholesterindepots der Haut und der xanthomatösen inneren Organe bedingt sein kann.

Fälle von essentieller Cholesterinämie mit Xanthombildung, bei denen diabetische Störungen oder Erkrankungen der gallenbereitenden Apparate mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten, sind in der Literatur begreiflicherweise spärlich vorhanden. Schon Chvosteck spricht die Vermutung aus, daß auch eine Xanthomatosis ohne begleitende diabetische und ikterische Krankheitsprozesse auftreten könnte, ohne hierfür freilich Belege zu erbringen.

Den Beweis der Richtigkeit der Chvostekschen Vermutung hat erst Schmidt an der Hand von fünf Fällen geliefert, die freilich nur sehr kursorisch behandelt sind, aber an der Existenz der Xanthomatosis mit essentieller Cholesterinämie bei Fehlen von Diabetes und Ikterus keinen Zweifel lassen. Sämtliche fünf Fälle wiesen eine mehr oder weniger erhebliche Hypercholesterinämie auf von 0,259—0,575%, und zwar macht sich interessanterweise ein Parallelismus dahin geltend, daß bei den Patienten mit den ausgesprochensten klinischen Erscheinungen und den stärksten xanthomatösen Ablagerungen auch die höchsten Cholesterinzahlen im Blut sich zeigten. Die Hypercholesterinämie wurde durch die Exstirpation auch ausgedehnter Hauttumoren nicht in nachweisbarer Weise beeinflußt. Schmidt schließt seine Abhandlung mit der Annahme, daß die Ursache der Xanthombildung in einer Konstitutionsanomalie zu suchen ist, bei der aus bisher nicht ersichtlichen Gründen eine Vermehrung des Cholesterins im Blute auftritt, das sich dann in Form von Cholesterinestern mit Vorliebe an Stellen ablagert, die zu traumatischen Insulten disponiert sind, wie Kniegegend, Ellenbogen und Handflächen. Heredität soll dabei bisweilen eine große Rolle spielen, wie Koebner und Törek bis zur dritten Generation feststellen konnten.

Weitere hierher gehörige essentielle Xanthomfälle ohne begleitenden Ikterus und Diabetes finden sich in den Berichten der englischen Kommission zur Erforschung der Xanthomerkrankungen und in der zusammenfassenden Arbeit von Arzt aus dem Jahre 1919, in der sich eine anscheinend erschöpfende Literaturübersicht findet. Nicht selten gehen die dort angeführten Fälle mit anatomischen Veränderungen der Leber einher. Einen weiteren Fall von essentieller Xanthomatosis mit Hypercholesterinämie beschreibt Burns. Auch er nimmt an, daß die multiple Xanthomatose ihre Voraussetzung in dem gesteigerten Cholesteringehalt des Blutes hat und daß die xanthomatösen Veränderungen auf Cholesterininfiltration und Hyperplasie des Bindegewebes zurückzuführen sind.

Diesen Fällen schließt sich dann ein kürzlich von Arning und Lippmann eingehend untersuchter Fall an, bei dem ebenfalls diabetische Stoffwechselstörungen und Störungen der Leberfunktion weitgehend ausgeschlossen werden konnten. Der Cholesteringehalt im Blute bei diesem Kranken ist nach der hierüber vorhandenen Literatur für Fälle von nicht diabetischer Xanthomatosis der höchste bisher beobachtete, nämlich 0,76%. Die Prüfung auf alimentäre Glykosurie mit Rohr-, Trauben-, Milchzucker und Lävulose fiel negativ aus. Die Blutzuckerwerte hoben sich rein alimentär und fielen in der üblichen Zeit wieder zur Norm ab. Besonders bemerkenswert erscheint uns die Beobachtung, worauf Arning und Lippmann übrigens keinen besonderen Wert legen, daß die Blutzuckerwerte in ihrem Falle an der unteren Grenze



der Norm lagen und daß nach Injektion von Adrenalin und Hypophysin keine Steigerung der Blutzuckerwerte auftrat. Im Urin fehlte Urobilin und Urobilinogen, selbst leichtester Ikterus war nie nachweisbar. Die Funktionsprüfung der Niere ergab normale Wasserausscheidung bei wenig herabgesetzter Konzentrationsfähigkeit.

Scheint somit aus diesen Befunden hervorzugehen, daß die Hypercholesterinämie bei der Xanthomatosis als ein außerordentlich konstantes Symptom zu bewerten ist, so gibt doch dieses auffällige Zusammentreffen nicht ohne weiteres die Berechtigung, einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Xanthomatosis und Hypercholesterinämie im Sinne von Wirkung und Ursache zu konstruieren. Wissen wir doch, daß die Mehrzahl der Fälle auch sehr erheblicher Hypercholesterinämie, wie wir sie im Verlaufe von Ikterus, Diabetes und Nierenerkrankungen auftreten sehen, ohne eine Spur von Xanthomknoten in der Haut oder Cholesterinablagerungen in den inneren Organen verlaufen kann, und daß selbst ein längeres Bestehen dieser Hypercholesterinämie das Auftreten von Xanthomknoten nicht unbedingt zur Folge haben muß.

Man kann die gegenwärtigen Anschauungen über die Genese der Xanthomatosis also kurz dahin zusammenfassen, daß die allgemeine Xanthomatosis auf der Basis einer Hypercholesterinämie zustande kommt, die im disponierten Gewebe auf infiltrativem Wege eine symptomatische Cholesterinablagerung herbeiführt, die je nach dem Befinden des Kranken, d. h. nach der Höhe des Cholesterinspiegels im Blut ab- oder zunimmt, was sich im Verschwinden oder Neuauftreten von Tumoren äußert.

Auf die Revisionsbedürftigkeit dieser Anschauungen weist der von Arzt 1919 veröffentlichte Fall von Xanthelasma areolare multiplex zum ersten Male hin. Jn seinem Falle von generalisierter Xanthomatosis findet er normale Cholesterinzahlen im Blute sowie eine bedeutende Verringerung des Blutzuckergehaltes. Für die pathogenetische Betrachtungsweise des Krankheitsbildes erscheint es wichtig, daß Leberfunktionsprüfungen auf Unterfunktionszustände der Leber hinwiesen.

Diesem Falle von Arzt reiht sich nun ein weiterer Fall an, der von Siemens an anderer Stelle ausführlich beschrieben worden ist und bei dem sich folgende wichtigen Einzelheiten des internen Befundes ergaben:

Bei dem zur Untersuchung stehenden Falle handelt es sich um den 20jährigen Tucharbeiter R., dessen Mutter an Lungentuberkulose gestorben ist, während der Vater noch lebt und gesund ist. Eine Schwester, drei Stiefgeschwister (von der zweiten Mutter) sind gesund. Eine Stiefschwester ist mit 1 Jahre gestorben. In der Familie sind keine Stoffwechselkrankheiten vorgekommen. Als Kind hatte R. Diphtherie, war dann bis 1915 gesund. Im Sommer 1915 stellte sich eine Drüsenschwellung am Hals und unter den Armen ein, die zu Vereiterung führte und im Krankenhaus operiert wurde. Die Heilung zog sich ca. 1 Jahr mit Unterbrechungen hin. Im Sommer 1917 stellte sich eine eitrige Drüsenschwellung unter dem rechten

Arm ein, die schließlich spontan nach außen durchbrach. Die Heilung beanspruchte 13 Wochen. Während dieser Zeit traten allmählich gelb- und weißliche Knoten, zuerst am linken Oberarm, dann an den Augenlidern, im Gesicht, an Armen und Füßen auf; zeitweise stellte sich geringes Jucken ein. Seit Weihnachten 1919 rasche Aussaat über den ganzen Körper. Behandelt wurde er durch zweimalige Arsenkuren, aber ohne Erfolg. R. sucht deshalb die hiesige Universitätshautklinik (14. III. 1920) auf und wurde von dort vorübergehend zur Erhebung des internen Befundes nach der Medizinischen Klinik verlegt. Sexuelle Infektion wird negiert. Es schießen noch weiter neue Xanthomeruptionen am Körper auf.

Befund: Am 1. V. 1920: 1,62 großer junger Mann in mittlerem Ernährungszustand, Gewicht 53,7 kg. Die sichtbaren Schleimhäute gut durchblutet, Scleren rein weiß, Hautfarbe normal, nicht ikterisch. Mit Ausnahme der Nase ist die Haut des Gesichts, besonders der Augengegend, der Stirn und des Kinnes bedeckt mit stecknadelkopf- bis bohnengroßen Knötchen von dunkelgelblicher Farbe, harter Konsistenz, mit der Haut verschieblich, nicht schmerzhaft, nur leicht juckend. Dieselben Knötchen finden sich in geringer Zahl auch auf der behaarten Kopfgegend. In großer Zahl sind sie verhanden um den Hals, Schultern, Armen, Rücken, Brust und Beine. Auffallend ist das handschuhförmige Freibleiben von Händen und Füßen. Auch auf dem Gaumen- und den Rachentonsillen sind ähnliche Knötchen zu sehen. Die Stimme klingt leicht belegt, etwas heiser, kleine Xanthomknötchen am Larynx, Stimmbänder frei. Die mikroskopische Untersuchung (vergl. Siemens) ergibt das bekannte histologische Bild des Xanthoms: große Zellen mit wabenförmigem, schaumigem Protoplasma und einem großen Kern, bei Untersuchung von Gefrierschnitten mittels polarisierten Lichtes die Anwesenheit doppelbrechender Tropfen und Nadeln in infiltrierten Bindegewebszellen. — Am Hals vereinzelte kleine Drüsen. — Nervensystem und Reflexe o. B. — Augen und Augenhintergrund o. B. — Kein Kropf. — In der rechten Halsgegend und rechten Achselhöhle je zwei gut verheilte Narben von 3 cm Länge. — Gut ausdehnungsfähiger Brustkorb, verschiebliche Lungengrenzen, Klopfschall und Atemgeräusch: o. B. — Herzdämpfung in normalen Grenzen, Töne rein, ohne Nebengeräusche, Puls regelmäßig, gut gespannt und gefüllt, liegend 84 in 1 Minute. Milz und Leber perkutorisch in normalen Grenzen, nicht vergrößert. — Urin frei von pathologischen Bestandteilen. — Stuhl regelmäßig, o. B. — Blutbild 1. V. 1920: Hämoglobin 75%, rote Blutkörperchen 3 940 000, weiße 15 600, davon Neutrophile 88%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 6%, Monocyten 4%. Rote Blutkörperchen von normaler Größe, Form und Färbbarkeit, reichlich Plättchen. Die Vermehrung der Leukocyten mit starker Neutrophilie ist wohl auf die reaktive Entzündung der z. T. sekundär infizierten Haut zu beziehen. Färbeindex = 1. Wassermann: negativ. Temperatur 36,5.

2. V. Probefrühstück: 30 ccm ausgehebert. Freie Salzsäure = 0, Ges. Acid. 18. Milchsäure: negativ, Sanguis: —. Mikroskopisch: o. B. Pepsin und Lab +.

Chemische Blutuntersuchung	25. III. 1920	1. V. 1920	19. VI. 1920
NaCl Mikro-Bang im Serum			0,56%
Rest-N in 100 ccm Serum		65 mg	
Ges. Cholesteringehalt des Serums nach Authenrieth und Funk	0,14%	0,14%	0,13%
Blutzucker nüchtern	0,06%	0,08%	0,08%
Trockensubstanz			9,673%

Blutkörperchenresistenz gegen Aq. dest.: Max Res. 0,51%,
Min. Res. 0,43%,
gegen Saponin: Max. Res. 1,0 ccm 1 : 10 000,
Min. Res. 0,5 ccm 1 : 10 000.



Nierenuntersuchung: Wasser- und Konzentrationsprobe: 1500 ccm Tee morgens nüchtern, Ausscheidung ohne besondere Abweichungen in 4 Stunden: spezifisches Gewicht fällt von 1026 auf 1002 und steigt bei der Konzentration bis auf 1028.

Versuche zur Prüfung der Kohlenhydrattoleranz:

100 g Traubenzucker: Saccharum im Urin —,
100 g Laevulose: Saccharum im Urin —,
40 g Galaktose: Saccharum im Urin —.

Prüfung mit Adrenalin (1 mg nüchtern subkutan um 9^h 15').

Zeit	Pulszahl	Blutdruck	Blutzucker
9^h 30'	95	100/85	0,060%
10^h 00'	105	117/75	
10^h 20'	96	110/80	
10^h 35'	140	110/80	
12^h 30'	98	105/80	0,080%

Im Urin dabei kein Zucker.

Pilocarpinversuch: 0,01 g Pilocarpin subc. = starke Speichel-Schweißsekretion, reichliches Erbrechen.

Im Duodenalsekret: 0,196 g Cholesterin p. d.

Es handelt sich somit in dem beobachteten Falle um eine außerordentlich ausgebreitete, im Fortschreiten begriffene xanthomatöse Infiltration der Haut mit dauernd normalem Blutcholesteringehalt, beim Fehlen diabetischer Störungen und Abwesenheit von Ikterus. Selbst geringfügige Störungen im Bereich der gallenbereitenden Organe konnten mit Sicherheit durch den negativen Ausfall der Bilirubinreaktion nach Hijmans van den Bergh ausgeschlossen werden. Daß es sich nicht etwa um einen Fall periodischen Abfalls des Cholesterinspiegels im Serum gehandelt hat, sondern daß trotz des progressiven Charakters des Falles der Cholesterinspiegel dauernd nicht über die Norm erhöht gewesen ist, beweist mit Sicherheit der dauernd normale Cholesterinwert im Serum, der auch in großen Zeitabständen während neuer Eruptionschübe festgestellt wurde. Wir können somit für den vorliegenden Fall das wichtige Ergebnis fixieren, daß bei dem Ausbruch und dem Fortschreiten der Xanthomatosis die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum nicht ein unbedingt notwendiges prädisponierendes Krankheitssymptom darzustellen braucht. Bevor wir in eine weitere Besprechung dieser Beobachtung eintreten, wollen wir nur noch bemerken, daß wir, ebenso wie Arning und Lipmann keine manifesten Störungen der Leberfunktion feststellen konnten, wie das Fehlen von Glykosurie nach Darreichung von Dextrose, Laevalose, Galaktose und das konstante Fehlen der Urobilinurie beweist. Das Verhalten des Reststickstoffes im Blute und die Nierenfunktion



zeigten keine von der Norm abweichenden Verhältnisse. Auch die äußere Funktion des Pankreas, welche an seiner Fermentproduktion geprüft wurde, ergibt keine Anhaltspunkte, daß etwa das Pankreas an der Genese der Erkrankung in nachweisbarer Weise beteiligt wäre.

Das Fehlen der Hypercholesterinämie in diesem Falle stellt uns vor die Aufgabe, zu prüfen, inwieweit dieser Befund mit den entgegengesetzten Angaben der Literatur in Einklang zu bringen ist, und inwieweit derselbe eine andere Bewertung der bisher in den Vordergrund gerückten Hypercholesterinämie wünschenswert erscheinen läßt. Auf Grund unserer gegenwärtigen Kenntnisse sind zwei Möglichkeiten bei der Frage nach der Herkunft der bei der Xanthomatosis beobachteten gesteigerten Cholesterinmengen zu diskutieren:

Auf der einen Seite ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Hypercholesterinämie auf einer übermäßigen Bildung von Cholesterin beruht, das sekundär dann in den verschiedenen Regionen des Körpers gespeichert werden kann.

Was diese Möglichkeit einer vermehrten Neubildung des Cholesterins betrifft, so entzieht sich vorläufig diese Frage noch einer entscheidenden wissenschaftlichen Diskussion, da wir nicht einmal über die Bildungsweise und den Ursprung des Cholesterins etwas Zuverlässiges wissen. Dorée, Gardner, Ellis u. a., die diese Frage klarzustellen versucht haben, halten es für wahrscheinlich, daß das Cholesterin bei pflanzenfressenden Tieren durch eine Umbildung des in Pflanzen vorkommenden, dem Cholesterin nahestehenden Phytosterins zustande kommt, daß aber eine synthetische Neubildung dieses Stoffes, wenigstens bei höheren Tieren, nicht vorkommt. Dem menschlichen Organismus wird das Cholesterin mit der Nahrung durch den Darm zugeführt, von wo aus es resorbiert wird und zu den Geweben des Körpers gelangt.

Dieser Auffassung der englischen Forscher steht die von Chauffard und seinen Schülern verfochtene Lehre gegenüber, daß das Cholesterin auch innerhalb des Organismus neu gebildet werden kann. Hiernach sind die Nebennieren und das Corpus luteum nicht nur als Ablagerungsstätten für Cholesterin und seine Ester, sondern auch als Bildungszentren des Cholesterins anzusehen, von denen aus eine Abgabe an das Blut erfolgt. Gegen diese Theorie sind von Aschoff und seinen Schülern wichtige Einwände erhoben worden. Wir gehen hier nicht auf diese an sich sehr interessante Diskussion ein, erwähnt sei nur, daß Landau, der die Auffassung der Aschoffschen Schule präzisiert, betont, daß die Nebennierenrinde nicht eine Erzeugungsstätte für Cholesterin, sondern ein Depotorgan desselben darstelle, das das auf dem Blutwege der Nebenniere zuströmende Cholesterin in sich aufstapele und nach Bedarf wieder weitergebe. Die Nebennierenrinde hat nach Landau Bedeutung als intermediäres Organ im Dienste des Cholesterinumsatzes, und ihre



Aufgabe läge in der Korrelation mit dem lipoidarmen Nebennierenmark und dem von hier aus regulierten sympathischen Nervensystem.

Wird man somit die Frage einer vermehrten autochthonen Neubildung des Cholesterins im xanthomatösen Organismus vorläufig als noch nicht spruchreif betrachten müssen, so besteht andererseits die Möglichkeit, daß der Hypercholesterinämie nicht eine übermäßige Neubildung, sondern eine Retention zugrunde liegt, in dem Sinne, daß die Cholesterinausscheidung normalerweise besorgenden Apparate — nach unseren heutigen Kenntnissen vor allem die Leber — in mangelhafter Weise die Cholesterinausscheidung besorgen oder daß das Cholesterin in einer für die Leber nicht ausscheidungsfähigen Modifikation bezw. Bindungsform im Blute kreist. In wichtigen Untersuchungen haben vor allem Aschoff, Bacmeister und Havers zeigen können, daß zweifellos die Hypercholesterinämie in sehr vielen Fällen auf eine Ausscheidungsinsuffizienz der Leber zurückgeführt werden kann. So konnten Havers und Bacmeister durch Versuche an Hunden mit Gallenfisteln zeigen, daß während der Gravidität ein starker Anstieg des Cholesterinspiegels im Blute eintritt, während die Cholesterinwerte in der Galle zu gleicher Zeit erheblich sinken. Umgekehrt konnten sie unmittelbar nach dem Wurf feststellen, daß der Cholesterinwert der Galle stark anstieg, während der Cholesterinspiegel im Blute in entsprechender Weise zur Norm zurückkehrte. Die Ergebnisse ihrer Versuche deuten Bacmeister und Havers in dem Sinne, daß während der Schwangerschaft eine Dichtung des „Leberfilters" für Cholesterin eintritt, und daß mit dem Eintritt der Geburt die Leber wieder Cholesterin in genügender Menge durch die Galle auszuscheiden vermag. Diese Erklärung setzt freilich noch einen außerhalb der Leber stehenden Faktor voraus, durch den die Dichtigkeit bzw. die Durchlässigkeit für Cholesterin reguliert wird, wobei in erster Linie auf die Tätigkeit endokriner Drüsen, welche die Leber sekundär beeinflussen, zurückzugreifen sein dürfte.

Daß in der Tat der Leber die Bedeutung eines physiologischen Ausscheidungsorgans für Cholesterin zukommt, dafür sprechen u. a. die Erfahrungen von Wacker und Hueck an Pflanzenfressern, welche zeigen, daß der Cholesteringehalt der Herbivorengalle unter normalen Verhältnissen außerordentlich gering ist, aber bei einem bestimmten Schwellenwert des Cholesterins im Blut erheblich zu steigen beginnt. In ähnlichem Sinne sprechen auch die Erfahrungen von Aschoff und Bacmeister, daß nämlich bei Nahrungsmitteln, welche den Cholesteringehalt des Blutes steigern, auch der Cholesteringehalt der Galle zunimmt, und daß zwischen der Höhe des Cholesterinspiegels im Blute und der Größe des Gallencholesterinwertes eine gewisse Abhängigkeit besteht. Wir wollen nicht unterlassen, zu bemerken, daß diesen Beobachtungen ältere



Feststellungen der Naunynschen Schule entgegenstehen, und daß Naunyn auf Grund der Befunde Jankaus eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen Gallen- und Blutcholesterinspiegel annimmt.

Setzen wir die Anschauung von Aschoff und seiner Schule, daß die Leber unter physiologischen Verhältnissen als „Cholesterinfilter" funktioniert, als richtig voraus, so ist die Möglichkeit anzunehmen, daß der Hypercholesterinämie bei der Xanthomatosis als primäre Ursache eine Insuffizienz der Leberausscheidungstätigkeit für Cholesterin zugrunde liegt, daß also mit anderen Worten vielleicht die Hypercholesterinämie bei der Xanthomatosis auf Störungen der Cholesterinausscheidung durch die Leber zurückgehen könne. Das Fehlen der Hypercholesterinämie in unserem Falle bedeutet nicht ohne weiteres einen Widerspruch gegenüber diesen Beobachtungen. Man könnte sich vorstellen, daß auch in unserem Falle trotz des Fehlens der Hypercholesterinämie eine mangelhafte Ausscheidung des Cholesterins in der Leber besteht, und könnte annehmen, daß das Ausbleiben der Hypercholesterinämie dadurch bedingt ist, daß die retinierten Cholesterinmassen sofort in den Depots abgelagert werden und auf diese Weise trotz Dichtigkeit des Leberfilters ein normaler Cholesterinspiegel des Blutes aufrechterhalten würde.

Um diese für das Verständnis der Genese der Xanthomatosis wichtige Auffassung auf ihre Berechtigung hin zu prüfen, haben wir in unserem Falle den Cholesteringehalt der Galle festgestellt, wie man diese mit Hilfe der Duodenalsonde gewinnen kann. Wenn die im vorausgehenden gemachten Ausführungen zutreffen, daß der Xanthomatosis in der Tat hepatische Störungen der Cholesterinausscheidung zugrunde liegen, und daß das Fehlen der Hypercholesterinämie im erwähnten Sinne zu deuten ist, so muß mit einer starken Cholesterinverminderung im Duodenalsekret gerechnet werden.

Hier bedarf es noch einer kurzen Besprechung über die Verwendbarkeit des mit Hilfe der Duodenalsonde gewonnenen Sekrets und über die Berechtigung, aus dem hier festgestellten Cholesterinwert Rückschlüsse auf das Cholesterinausscheidungsvermögen der Leber zu ziehen. Mit Hilfe der Duodenalsonde wird die Galle, diluiert durch Magen- und Pankreassaft, gleichsam einem vorbeifließenden Strome entnommen. Der absolute Wert der erhaltenen Cholesterinzahlen ist daher nur ein bedingter, für Vergleiche allerdings ein verläßlicher; durch eine Reihe von Bestimmungen, welche an Normalen und Kranken vorgenommen worden sind, haben Medak und Pribram nach dem Vorgang von Bondi überzeugend dargetan, daß diese Verdünnungsfaktoren sich in relativ geringen Grenzen halten und daß man aus den gewonnenen Zahlen immerhin Rückschlüsse auf eine vermehrte oder verminderte Cholesterinausscheidung durch die Galle ziehen kann. So



haben sie auch zeigen können, daß bei Blutkrankheiten der Cholesteringehalt der Galle gesteigert ist und daß die Cholesterinausscheidung bei diffusen Erkrankungen des Leberparenchyms nach dem Darme zu in erheblicherer Weise leiden kann. Zweckmäßig hat es sich den beiden Autoren erwiesen, die Zahlen auf Tagesmengen umzurechnen, wodurch eine befriedigende Regelmäßigkeit der Ausscheidungswerte erreicht wurde, nämlich für Cholesterin ein Durchschnittswert von 0,1 g pro die, vorausgesetzt, daß vollständig klarer, goldgelber, alkalisch reagierender Saft, nüchtern gewonnen, zur Untersuchung gelangte. Der durch die Einführung der Sonde gesetzte Reiz kann als sekretionsförderndes Moment, weil in allen Fällen vorhanden, bei der Beurteilung des Resultates vernachlässigt werden.

In unserem Falle betrug die Cholesterinausscheidung in 24 Stunden 0,196 g Cholesterin, so daß wir also auf Grund dieses Befundes eine Schädigung des Leberfilters für Cholesterin mit Sicherheit ausschließen können.

Was dem vorliegenden Falle demnach in ätiologischer Hinsicht eine besondere Bedeutung verleiht, ist die Tatsache, daß trotz des progressiven Charakters des Falles, trotz der Neubildung von Xanthomknoten eine Hypercholesterinämie dauernd vermißt wurde, und daß auch sich keinerlei Anhaltspunkte für eine Insuffizienz der Cholesterinausscheidung der Leber im Sinne Aschoffs und seiner Schule ergeben. Quinquauds Behauptung, daß cholesterinreicheres Blut die Ursache für die Xanthomathosis sei, trifft somit in unserem Falle nicht zu. Vielmehr wird durch diesen unseren Befund und den Befund von Arzt wenigstens für einen Teil der Xanthomfälle die primäre Bedeutung der Hypercholesterinämie sehr erheblich in Frage gestellt.

Um so schwieriger erscheint daher in unserem Falle die Beantwortung der Frage, wie es hier zur Xanthombildung kommt. Nach der Theorie von Lubarsch und Bross stellen sich die Xanthomtumoren besonders da ein, wo das cholesterinreiche Blut infolge lokaler Zirkulationsstörungen sich staut und zu reaktiven Wucherungen Veranlassung gibt („Stauungsgeschwülste"). Diese Anschauung wird aber der Genese der Xanthomatosis in unserem Falle sicher nicht gerecht, da eine Hypercholesterinämie nicht vorhanden war.

Damit nähern wir uns wieder der alten Chvostekschen Anschauung, wonach „das wesentliche Moment für das Zustandekommen infiltrativer Vorgänge mit anisotroper Substanz in den Zellen nicht vor allem in einer Cholesterinämie, sondern mehr in einer primären Dekonstitution der Zelle zu suchen ist, und eine evtl. vorhandene Cholesterinämie begünstigt nur das Zustandekommen der abnormen Speicherung". Man könnte sich nun vorstellen, daß in ähnlicher Weise wie die unbekannte



Noxe bei der Xanthomatosis die Zellen der verschiedenen Körperbezirke schädigt und sie zur Aufnahme von Cholesterinestern disponiert, auch die Parenchymzellen der Leber bald in stärkerem, bald in geringerem Grade geschädigt werden und nun infolge des Dekonstitutionsprozesses in wechselndem Maße die Fähigkeit verlieren, das Cholesterin durch die Galle zur Ausscheidung zu bringen. Jnfolge einer solchen Ausscheidungsinsuffizienz der Leber, die durchaus nicht ihr histologisch nachweisbares Korrelat zu finden braucht, können dann die Bedingungen für eine sekundäre Hypercholesterinämie gegeben sein. Von dieser allerdings noch hypothetischen Vorstellung aus braucht somit die Hypercholesterinämie nicht einmal mehr die Vorbedingung der essentiellen Xanthomatosis zu sein, wie es die bisherigen Anschauungen annehmen, sondern nur eine symptomatologisch bedeutungsvolle Begleiterscheinung, die um so deutlicher in die Erscheinung tritt, je stärker sich unter dem Einfluß der den Zellchemismus störenden Noxe auch Funktionsstörungen im Bereich der cholesterinausscheidenden Apparate der Leber entwickeln. Die Berechtigung dieser Anschauung wird bei geeigneten Fällen durch Untersuchungen der Duodenalgalle zu prüfen sein. Insbesondere wird festzustellen sein, ob bei Xanthomatosen mit Hypercholesterinämie der Cholesteringehalt der Duodenalgalle, wie es im Sinne unserer Ausführungen zu erwarten wäre, in der Tat als Zeichen der beeinträchtigten Cholesterinausscheidung durch die Leber vermindert ist.

Die Veränderungen des Zellchemismus bei der Xanthomatosis, welche durch unseren Fall und den Fall von Arzt infolge Fehlens der Hypercholesterinämie in neue Beleuchtung gerückt wird, bringt Chvostek in enge Beziehungen zu Störungen des sympathischen Systems, ohne allerdings hierfür stichhaltige Gründe anführen zu können. Wir haben in unserem Falle im Hinblick auf diese hypothetischen Anschauungen Funktionsprüfungen des sympathischen Systems vorgenommen. Die Löwische Reaktion fiel negativ aus, die Injektion von 1 mg Adrenalin subcutan hatte weder Tremor, Blutdrucksteigerung noch Glykosurie zur Folge: die Blutzuckerwerte stiegen von 0,06% auf 0,08% $^1/_2$ Stunde nach Adrenalininjektion.

Wir möchten meinen, daß diesen Befunden mehr als eine akzidentelle Bedeutung beizumessen ist: dafür spricht auch die auffällige Übereinstimmung mit Arnings und Lippmanns Blutzuckerwerten, welche bei dem oben erwähnten Falle von essentieller Xanthomatosis mit Cholesterinämie ebenfalls an der unteren Grenze der Norm liegen und auf die Injektion von 0,001 g Adrenalin bei Zuckerfreiheit des Urins nur eine unmerkliche Steigerung erfahren. So fern es uns liegt, bei der Spärlichkeit des Materials bindende Rückschlüsse hieraus zu ziehen, so dürfte es doch im Hinblick auf diese Befunde geraten sein, weiterhin dem



Verhalten des sympathischen Systems, insbesondere dem Adrenal- und Interrenalsystem bei Xanthomfällen eine erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden.

In diesem Zusammenhang ist es daher wichtig, darauf hinzuweisen, daß nach den Anschauungen Chauffards und seiner Schüler, namentlich Grigaut der Cholesterinstoffwechsel auch in engen Beziehungen zum Nebennierensystem steht. Nach Wacker und Hueck soll nach Adrenalininjektion beim Kaninchen eine deutliche Hypercholesterinämie eintreten: In eignen Versuchen trat allerdings bei zwei Kaninchen nach Adrenalininjektion (2 mg) während einer 24stündigen Beobachtung in Serienversuchen eine Steigerung des Serumcholesterins nicht ein, auch konnten wir beim Menschen eine ausgesprochene Beeinflussung des Cholesterinspiegels nicht konstatieren. Bei zwei Menschen betrugen die Ausgangscholesterinwerte 0,105% und 0,100%, nach der Injektion von 5 mal 1,5 mg Adrenalin in 1stündigen Zwischenräumen stiegen dieselben innerhalb 24 bis 48 Stunden auf 0,12% und 0,115%. Ein verwertbarer Unterschied im Cholesteringehalt des Blutes vor und nach der Adrenalinwirkung und damit ein Anhaltspunkt für eine nervöse Regulierung des Cholesterinstoffwechsels ließ sich durch diese Versuche mithin nicht feststellen. Für Beziehungen zwischen Nebennieren und Cholesterinstoffwechsel spricht schließlich die mehrfach bestätigte Tatsache, daß nach Nebennierenexstirpation eine Cholesterinvermehrung im Blute eintritt (Rothschild, Landau).

Zusammenfassung.

1. Im Gegensatz zu den bisher in der Literatur niedergelegten Erfahrungen konnte bei einem frischen, im Fortschreiten begriffenen Fall von allgemeiner, außerordentlich ausgebreiteter essentieller Xanthomatosis beim Fehlen von Diabetes und Ikterus auch durch wiederholte, zeitlich auseinanderliegende Untersuchungen eine Vermehrung des Cholesterins im Blute nicht festgestellt werden.

2. In dem beobachteten Falle ließ sich eine Störung der Ausscheidungsfähigkeit der Leber für Cholesterin nicht feststellen. In der mit Hilfe der Duodenalsonde gewonnenen Galle wurden normale Cholesterinwerte während des fortschreitenden Krankheitsprozesses festgestellt.

3. Das Fehlen der Hypercholesterinämie bei dem im vorangehenden beschriebenen Fall weist somit darauf hin, daß die Hypercholesterinämie im Gegensatz zu den bisher vertretenen Anschauungen keine notwendige Vorbedingung für die Genese der essentiellen Xanthomatosis darzustellen braucht, daß ihr vielmehr möglicherweise nur die Bedeutung einer symptomatologisch wichtigen Begleiterscheinung zukommt, die um so deutlicher in die Erscheinung tritt, je stärker sich unter dem Einfluß der den Zellchemismus primär schädigenden Noxe auch sekun-



däre Funktionsstörungen im Bereich der cholesterinausscheidenden Apparate der Leber entwickeln.

4. Der für die pathogenetische Betrachtung der essentiellen Xanthomatosis prinzipiell wichtige Fall legt die Annahme nahe, daß die Entstehung der Xanthomatosis primär auf Dekonstitutionsprozesse der Zellen zurückgeht, die eine besondere Affinität für das Cholesterin erlangen und das veresterte Cholesterin in sich zur Speicherung bringen.

5. Die Herabsetzung des Blutdrucks und seine mangelhafte Beeinflussung durch Adrenalinzufuhr, die Hypoglykämie, das Ausbleiben der Hyperglykämie nach Adrenalininjektion, das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie weisen darauf hin, daß neben den diskutierten Schädigungen der Leberfunktion im Verlaufe des xanthomatösen Prozesses auch möglicherweise mit endokrinen Störungen im Bereich des Nebennierensystems zu rechnen ist. Möglicherweise liegt auch diesen Störungen erst eine sekundäre Schädigung durch das den xanthomatösen Prozeß auslösende toxische Agens zugrunde, das auch zu Veränderungen des Zellchemismus im Bereich der verschiedenen endokrinen Drüsen führen kann. Die Beziehungen der Nebennieren zum Cholesterinstoffwechsel werden kurz erörtert.

Literatur.

Arning und Lippmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1920, **89**, Heft 1/2. — Aschoff, Zieglers Beitr., **47**, 1ff. — Arzt, Archiv f. Dermatologie u. Syph. 1919. Bd. 126,809. — Bross, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **227**, 145. 1920. Burns, Arch. of dem. and syphil. Bd. 2. Nr. 4 1920. — Chvostek, Zeitschr. f. klin. Med., **73**, 479—556. — Fahr, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., **33**, Nr. 21. 1920. — Jankau, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., **29**, 237ff. — Klemperer und Umber, Zeitschr. f. klin. Med., **61**, 145ff. — Köbner, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. 1888, Heft 3, S. 393ff. — Landau und Mc Nee, Zieglers Beitr. **47**, 685. — Lubarsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 18. — Medak und Pribram, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 27/28. — Naunyn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., **3**, 157ff. — Pinkus, Monatsschr. f. Dermatolog., **49**, 160. — Pinkus u. Pick, Dermatol. Zeitschr., **15**, Heft 11; Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 34. — Pringsheim, D. m. W. 1908. S. 2145. Quinquaud, Bull. de la Soc. chimique 1878 (zit. nach Chvostek). — Rothschild, Zieglers Beitr., **47**, 1ff. — Schmidt, Dermatol. Zeitschr. 1914, S. 137ff. — Siemens, Archiv f. Dermat. u. Syph. 1921. — Störk, Ges. f. inn. Med. Wien 1908 (zit. nach Chvostek). — Török, Pester med.-chirurg. Presse 1892; Arch. d. dermat. et syph., **4** (zit. nach Chvostek). — Wacker und Hueck, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2097.



(Aus der I. Medizinischen Klinik der kgl. ung. Universität in Budapest. [Direktor Prof. Dr. Rudolf Bálint].)

Respiratorische Untersuchungen bei drei Fällen von Polyzythämie.

Von

Dr. **Emerich Schill,**

Universitätsassistent.

Der respiratorische Gaswechsel bei Polyzythämie wurde zuerst von Senator[1]) und seinen Mitarbeitern Loewy und Silbergleit untersucht und der O_2-Verbrauch beträchtlich erhöht befunden; das Atemvolumen war auch an der oberen Grenze des Normalen. Seitdem sind über dieses Thema mehrere Veröffentlichungen in der Literatur erschienen, deren sehr gute Zusammenstellung bei Mosse[2]) zu finden ist. In dieser Zusammenstellung wird über 19 Fälle berichtet, worunter bei 3 Fällen die Höhe des Gaswechsels in einem späteren Zeitpunkte wiederholt bestimmt wurde. Bei 8 Kranken, weniger als die Hälfte der Fälle, überstieg der O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm den Wert von 4,53 ccm, ist mithin als erhöht zu betrachten, bei den übrigen fanden sich normale Werte, das Atemvolumen war bei 12 Kranken erhöht, d. h. über 7 l pro Minute.

Da nur bei einem Teile der Kranken ein erhöhter Umsatz und ein erhöhtes Atemvolumen festgestellt wurde, war es daher nicht ohne Interesse, den respiratorischen Gaswechsel bei drei, an Polyzythämie leidenden Kranken unserer Klinik zu untersuchen. Den Auszug der Krankengeschichten teile ich im Folgenden mit.

Fall I. S. G., 49jähriger Uhrmacher, aufgenommen am 28. IV. 1920. Leidet seit 4—5 Jahren zeitweise an mit Tenesmus einhergehenden Durchfällen. Seit einem Jahre geringe Arbeitsdyspnoe.

Objektiver Befund: Gesichtshaut, besonders die Lippen stark gerötet, ein wenig cyanotisch. Von seiten der Lungen und des Herzens keine Veränderung. Leber und Milz hart, konsistent, überragen den Rippenbogen mit 2, bezw. 4 Querfingern. Urin, Nervensystem, ohne pathologischen Befund. Blutdruck nach Recklinghausen 45—150 cm. Blutbild: Weiße Blutkörperchen: 10,000; rote: 9,400,000; Hämoglobin nach Sahli: 130%. Qualitatives Blutbild: Neutrophile: 60%; Eosinophile: 6%; Basophile: 8%; Lymphocyten: 20%; Übergangszellen 6%. WaR. negativ. Die Anzahl der roten Blutkörperchen änderte sich während einer mehr als fünfwöchentlichen Beobachtung nicht wesentlich, sie variierte zwischen 7 und 8 Millionen; Körpergewicht 57 kg.



Fall II. Frau G., 54 Jahre alt, aufgenommen am 16. IX. 1920. Erlitt vor $2^1/_2$ Jahren eine leichtere Hemiplegie, leidet seitdem an Kopfschmerzen, Wallungen, Schwindelgefühl. Befund: Gesicht rot, mit zahlreichen kleinen Venektasien; Lippen und die letzten Fingerglieder dunkelrot, beinahe cyanotisch. Über der Aorta ein schwaches systolisches Geräusch, zweiter Aortenton akzentuiert. Rigide Schlagadern, gespannter Puls, Blutdruck nach Rcklinghausen 130—230. Leber und Milz hart, konsistent, überragen den Rippenbogen um $1^1/_2$, bezw. 2 Querfinger. Urin ohne pathologischen Befund. Rechte Körperhälfte paretisch, mit gesteigerten Reflexen und positivem Babinsky. Blutbild: Rote Blutkörperchen: 8,080,000; Hämoglobin: 140%; weiße Blutkörperchen: 7000; qualitatives Blutbild: Neutrophile: 71%; Eosinophile: 8%; kleine Lymphocyten: 21%; WaR.: negativ. Die Anzahl der roten Blutkörperchen blieb während 9 Wochen unverändert. Körpergewicht: 45,5 kg.

Fall III. L., 44jähriger Beamter, aufgenommen am 4. X. 1920. Leidet seit einem Jahre an Anfällen von Schwindelgefühl, sieht während derselben nicht und hört am linken Ohr nicht. Diese Anfälle vergehen in einigen Minuten, sie kamen im Anfange wöchentlich, jetzt beinahe täglich. Befund: Gesichtshaut hellrot, Lippen und Ohren dunkelrot, beinahe zyanotisch. Lungen ohne Befund, zweiter Aortenton akzentuiert. Puls gespannt, Blutdruck nach Recklinghausen 160—205 Milz hart, überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, Leberrand tastbar. Urin. Nervensystem ohne pathologischen Befund. Blutbild: Rote Blutkörperchen: 9,250,000; Hämoglobin: 140%; weiße Blutkörperchen: 11,600; qualitatives Blutbild: Neutrophile: 75%; Übergangszellen 4%; kleine Lymphocyten: 17%; große Lymphocyten: 4%. Körpergewicht: 57 kg.

Die respiratorischen Untersuchungen wurden mit dem Zuntz-Geppertschen Apparate morgens nüchtern und nach längerem Liegen vorgenommen, wobei auf die mindestens 15 Minuten lang vor Anfang der Versuchsreihe zu beobachtende Gleichäßigkeit des Atemvolumens geachtet wurde.

Das Ergebnis der Untersuchungen ist aus der beigegebenen Tabelle ersichtlich, die Mittelwerte sollen hier mitgeteilt werden.

	Atemvolumen	O_2-Verbrauch pro Min. u. kg	CO_2-Ausgabe pro Min. u. kg	R. Q.
Fall I.	7206	3,61	3,08	0,849
Fall II.	5380	4,25	3,58	0,846
Fall III.	5410	3,13	2,77	0,889

Der mittlere RQ ist demnach in sämtlichen drei Fällen, wie auch bei den zwei Fällen von Senator erhöht, während das Minutenatemvolumen nur im Falle 1 an der oberen Grenze des Normalen steht, in beiden anderen Fällen fanden sich normale Werte. Der O_2-Verbrauch liegt bei sämtlichen drei Fällen innerhalb der normalen Werte.

Der beim Fall 2 festgestellte, relativ hohe Wert des O_2-Verbrauchs von 4,25 ccm erklärt sich durch das geringe Körpergewicht der Kranken und zeigt mit den bei ähnlichem Körpergewicht von Magnus-Loewy und Falk[3]) gefundenen Werten ziemliche Übereinstimmung.



Überzeugend für die Höhe des O_2-Verbrauches beim Fall 1 ist die Versuchsreihe 1 und besonders die Versuchsreihe 3, weil der Kranke während der ersten Hälfte der Versuchsreihen und bereits vorher schlief, wobei unbedingt die wirklichen Werte des Ruheumsatzes zur Beobachtung kamen. Beide Versuchsreihen stimmen sehr gut mit den im wachen Zustande erhaltenen Werten der Versuchsreihe 2 überein, während die höheren und den Durchschnittswert bedeutend erhöhenden Werte der Versuchsreihe 4 vielleicht durch den rasch aufeinander folgenden und schnell sich wiederholenden Wechsel von wachem Zustand und Schlaf verursacht sind.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, mit den Daten der genannten Autoren zusammen betrachtet, erlauben die Folgerung, daß der respiratorische Stoffwechsel bei Polyzythämie kein einheitliches Bild zeigt, sondern, daß in einem Teile der Fälle ein normaler, in einem anderen, scheinbar kleineren Teile aber ein erhöhter Umsatz besteht, und es wirft sich die Frage auf, ob nicht die Ursachen dieses verschiedenen Verhaltens zu erklären wären.

Senator[1]) gibt zur Erklärung des gesteigerten Umsatzes zwei Möglichkeiten an: 1. daß die Zellen durch das vermehrte Zuströmen des Blutes und dadurch des Sauerstoffes zur Erhöhung ihrer Funktion angeregt werden, und 2., daß die Vermehrung der roten Blutkörperchen und die beobachtete Zunahme des Atemvolumens und des O_2-Verbrauches koordinierte Erscheinungen und auf einen, übrigens unbekannten, abnormen Reiz als gemeinsame Ursache zurückzuführen wären.

A. Loewy[4]) betrachtet die sub 1 erwähnte Erklärungsart und verneint sie auf Grund der allgemeinen physiologischen Annahme, daß die Zellen ihren Umsatz selbst regulieren, daher die Menge des neben ihnen einherstreichenden Sauerstoffes, wenn überhaupt genügend, nebensächlich sei. Er denkt, im Gegensatze zu der zweiten Erklärungsart von Senator an eine indirekte Wirkung der Vermehrung des Atemvolumens, der Blutkörperchenzahl und der Blutmasse (Plethora) auf den Umsatz, und zwar derart, daß die Erhöhung des letzteren eine subordinierte Erscheinung wäre, zusammengesetzt aus der dem vergrößerten Volumen entsprechenden Atemarbeit und der erhöhten Herzarbeit, welch letztere auf die vermehrte Blutmenge und auf die Erhöhung des Blutdruckes und der Viskosität zurückzuführen wäre.

Man könnte noch die Stätte des gesteigerten Umsatzes in die vermehrten roten Blutkörperchen selbst verlegen. Nun fand zwar Grafe[5]) den Gaswechsel bei chronischer Leukämie um 25—100% gesteigert und erklärt das durch den Stoffwechsel der vermehrten weißen Blutkörperchen, (obzwar der Mehrbedarf an Sauerstoff nach seinen Blutgasanalysen und Berechnungen bei einer Anzahl von 500000 weißen Blutkörperchen im m/m³ nur 10% des Gesamtverbrauches ausmachen würde)



den normalen roten Blutkörperchen wird aber seit den Untersuchungen von **Warburg**[6]) kein wesentlicher Sauerstoffverbrauch zugeschrieben. Derselbe Autor fand bei jungen, aber schon kernlosen roten Blutkörperchen einen sehr hohen O_2-Verbrauch und in Übereinstimmung damit konnte **Itami**[7]) zeigen, daß bei den verschiedenen Anämien der Sauerstoffverbrauch des Blutes ceteris parisus desto höher ist, je intensiver die Regeneration derselben vor sich ging. **Onaka**[8]) beobachtete zwar, daß der Sauerstoffverbrauch des Blutes durch die vorangehende Behandlung desselben (Schütteln zwecks Sättigung, Defibrinieren) sehr vermindert wird und bezeichnete die Blutplättchen als die Sauerstoff verbrauchenden Elemente des Blutes, es wäre aber doch interessant festzustellen, ob nicht bei der Polyzythämie eine beträchtliche Regeneration stattfindet, welche dann den erhöhten Umsatz wenigstens teilweise erklären könnte. Die ständig vermehrte Anzahl der roten Blutkörperchen bei Polyzythämie kann entweder neben verminderter Zerstörung und entsprechend verminderter Neubildung, oder durch vermehrte Zerstörung und vermehrte Neubildung derselben zustande kommen, da die Annahme einer einmaligen erhöhten Neubildung mit darauffolgender normaler Zerstörung und Neubildung von selbst wegfällt. Für eine vermehrte Neubildung spricht die bekannte Umwandlung des Knochenmarkes, für eine vermehrte Zerstörung der hohe Eisengehalt desUrins, wie schon **Senator** erwähnt. Dr. Z. **Ernst**, Interner unserer Klinik, fand im Laufe einer später zu veröffentlichenden Untersuchungsreihe für den Bilirubingehalt des mittels der Duodenalsonde gewonnenen Duodenalinhaltes bei unseren Kranken folgende Werte: Fall 1: 0,050%, Fall 2: 0,048%, Fall 3: 0,004% (normal: 0,002—0,011%); mithin fand sich bei Fall 1 und 2 eine beträchtliche Erhöhung, welcher Umstand sehr gewichtig für eine vermehrte Zerstörung und daher auch für vermehrte Regeneration der roten Blutkörperchen spricht. Man kann daher bei der Polyzythämie und besonders bei unseren Fällen eine vermehrte Regeneration und die Anwesenheit von vielen jungen roten Blutkörperchen annehmen, deren Einwirkung aber auf den respiratorischen Stoffwechsel, da unsere Fälle Normalwerte zeigten, unsicher erscheint. Gegen die Rolle der roten Blutkörperchen spricht auch der Umstand, daß **Tangl**[9]) den O_2-Verbrauch bei einem Polyzythämiker nach einer Blutentnahme von 500 ccm unverändert fand, sowie, daß **Engel**[10]) die erhöhte CO_2-Bildung seines Kranken auch nach Rückkehr der Anzahl der roten Blutkörperchen zur Norm feststellen konnte. (Untersuchungen in einer Respirationskammer.)

Man kann mit **Loewy** in der Beurteilung der ersten Erklärungsweise **Senators** nur übereinstimmen, die zweite Erklärungsweise ist bis jetzt nicht bewiesen und bedeutet daher für uns nur eine andere Formulierung der Tatsachen. Viel mehr hat die Anschauung von **Loewy** für



sich, mit der Bemerkung, daß der Viskosität nur eine indirekte Beeinflussung der Herzarbeit zuzuschreiben wäre. Die Viskosität des Blutes kann zwar bei Polyzythämie, wie wir aus den Untersuchungen von Bence[11]) wissen, das 3—4fache des Normalwertes betragen, welcher Umstand die Herzarbeit bedeutend erhöhen würde, wenn die kompensatorische Erweiterung der Gefäße deren Wirkung teilweise nicht ausgleichen würde. Der nicht ausgeglichene Teil tritt dann, wie die Hindernisse des Kreislaufes im Allgemeinen, in der Erhöhung des Blutdruckes in Erscheinung.

Die Gültigkeit dieser Anschauung von Loewy, wie auch die Gültigkeit sämtlicher Erklärungsarten, beruht auf der Annahme, daß bei der Polyzythämie der Umsatz gesteigert sei; spätere und auch unsere Untersuchungen zeigten aber, daß der Umsatz in typischen Fällen normal sein kann, infolgedessen kann dieser Erklärungsmodus nicht allgemein angenommen und angewendet werden.

Man könnte noch daran denken, daß die Polyzythämie keine einheitliche Krankheit sei und daß vielleicht das Vorliegen der Vaquezschen oder Gaisböckschen Form das verschiedene Verhalten des Gaswechsels verursache. Dieser Umstand kam bis jetzt nicht besonders zur Geltung, obzwar man bei der mit Blutdruckerhöhung einhergehenden Gaisböckschen Form eher eine größere Herzarbeit annehmen kann. Tatsächlich weisen die beiden, mit erhöhtem Gaswechsel einhergehenden Fälle von Senator hohe Blutdruckwerte auf (155—160 und 140—145 m/m Hg nach Riva-Rocci) und beim Fall 2 sank der O_2-Verbrauch mit dem Sinken des Blutdruckes auf 122m/mHg, von 4,68—4,85 auf 4,12 ccm. Bei unserem Fall 1 bestand ein normaler Blutdruck, derselbe ist also als Vaquezsche Form aufzufassen, bei den beiden anderen fand sich aber neben dem Milztumor ein ziemlich hoher Blutdruck, sie sind daher der Gaisböckschen Form zuzurechnen. Der Sauerstoffverbrauch war bei sämtlichen drei Fällen innerhalb der normalen Werte; man muß also auch die obige Annahme fallen lassen.

Der Blutdruck allein bestimmt zwar nicht die Größe der Herzarbeit, da dieselbe, ihren größten Teil betreffend, das Produkt der Werte für Blutdruck- und Minutenumlaufvolumen darstellt, es wäre daher auch das Schlagvolumen zu berücksichtigen. Nun findet sich in der Arbeit von Mosse eine sehr gute Zusammenstellung verschiedener, an Polyzythämikern bestimmten Größen, unter denselben sind auch Blutdruck und Minutenumlaufvolumen zu finden. Die aus diesen Angaben berechnete Herzarbeit zeigt mit der Höhe des O_2-Verbrauches keinen Parallelismus. Sehr beweisend ist in dieser Bezeihung der Fall 1 von Röver, bei welchen die Untersuchungen nach einem Intervalle von $1^1/_2$ Monaten wiederholt wurden. Die Größen für das Körpergewicht und die Anzahl der roten Blutkörperchen waren bei beiden Untersuchungen



dieselben; der Blutdruck sank zwar bei der zweiten Beobachtung, dafür stieg aber entsprechend das Minutenumlaufvolumen an, und zwar derart, daß ihr Produkt, die Herzarbeit, ebenfalls einen unveränderten Wert zeigt. Das Unverändertsein der genannten Faktoren involviert im Sinne unserer Annahme einen unveränderten Einfluß derselben auf den Gaswechsel, und trotzdem sank der O_2-Verbrauch bei der zweiten Untersuchung von 5,11 auf 4,68 ccm pro Minute und Kilogramm und der O_2-Verbrauch pro Minute um 23 ccm. Zur Erklärung der Abnahme des O_2-Verbrauchs steht nur die Abnahme des Minutenatemvolumens um 1 l pro Minute zur Verfügung, welche aber nach den in der Literatur bekannten Werten nur ungefähr 5 ccm oder etwas mehr beanspruchen kann.

Fall I.

Versuchsreihe 1920	Nummer d. Versuchs	Anfang d. Versuchs	Dauer d. Versuchs	Atemvolumen pro Minute norm. ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute und kg norm. ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute und kg norm. ccm	CO_2/O_2	Atemfrequ. pro Min.	Anmerkungen
1, 12. VI.	1	8h 43′	4,17′	7509	2,593	2,340	3,41	3,08	0,902	20	Oberflächlich. Schlaf
	2	8h 50′	3,92′	7615	2,462	2,119	3,23	2,83	0,861	18 20	Schläft zumeist
	3	8h 56′	4,22′	7771	2,437	2,209	3,32	3,01	0,906	15	Wacher Zustand
	4	9h 02′	4,75′	7591	2,426	2,148	3,23	2,86	0,885	16	Wacher Zustand
2, 14. VI.	1	9h 18′	4,09′	7092	2,649	2,193	3,29	2,73	0,829	14	
	2	9h 26′	4,82′	7050	2,810	2,427	3,47	3,00	0,864	12	
	3	9h 32′	4,75′	6882	2,772	2,329	3,35	2,81	0,840	14 14	
	4	9h 39′	4,64′	7036	2,787	2,539	3,44	3,13	0,911	12	
3, 22. VI.	1	9h 07′	4,28′	6580	2,744	2,096	3,17	2,42	0,764	16	Schlaf. Eingeschlafen 6 Min. vor Anfang d. Versuchs
	2	9h 13′	4,53′	6702	2,782	2,124	3,27	2,50	0,763	17	
	3	9h 19′	4,68′	6598	2,995	2,342	3,47	2,71	0,782	18	
	4	9h 26′	4,95′	6662	3,064	2,591	3,58	3,03	0,846	14 12	Wacher Zustand
	5	9h 33′	3,70′	6874	3,120	2,667	3,76	3,22	0,855	14 13	Schlaf
4, 24. VI.	1	9h 24′	3,70′	7449	2,945	2,337	3,85	3,06	0,793	15	Schlaf, in der Mitte des Versuches erwacht (mit Schlaf abwechselnd. wach. Zustand 15 Min. vor Anfang d. Versuch.)
	2	9h 29′	3,86′	7800	3,274	2,901	4,48	3,97	0,886	12	Wacher Zustand
	3	9h 36′	4,60′	7713	3,094	2,736	4,19	3,75	0,884	12 15	Wach. Zust., schläft am Ende d. Vers. ein
	4	9h 42′	4,32′	7370	3,275	2,792	4,23	3,61	0,852	13	Wacher Zustand
	5	9h 48′	4,63′	7447	3,368	2,915	4,40	3,81	0,866	12	Wacher Zustand



Fall II.

Versuchsreihe 1920	Nummer d. Versuchs	Anfang d. Versuchs	Dauer d. Versuchs	Atemvolumen pro Minute norm. ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute und kg norm. ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute und kg norm. ccm	$CO_2 O_2$	Atemfrequ. pro Min.	Anmerkungen
1, 30. IX.	1	9h 15′	5,08′	4520	3,344	3,101	3,32	3,08	0,927	20	
	2	9h 21,5′	5,70′	5369	3,568	2,975	4,21	3,51	0,834	18	
	3	9h 29′	5,12′	5466	3,520	3,072	4,23	3,69	0,873	20	
	4	9h 36′	6,00′	5320	3,731	3,103	4,39	3,64	0,832	20	
2, 2. X.	1	9h 30′	4,65′	5749	3,271	3,068	4,13	3,88	0,938	20	
	2	9h 37′	3,53′	5747	3,439	3,001	4,35	3,80	0,873	20	
	3	9h 42′	4,95′	6046	3,283	2,885	4,36	3,84	0,879	20	
	4	9h 49′	5,23′	5618	3,549	2,931	4,38	3,62	0,825	20	
3, 4. X.	1	9h 43′	5,27′	5306	3,839	3,181	4,47	3,71	0,828	19	
	2	9h 50′	5,10′	5393	3,855	3,182	4,74	3,77	0,825	18	
	3	9h 57′	5,30′	4832	3,990	3,187	4,25	3,39	0,799	19	
	4	10h 04′	6,15′	5243	3,772	3,034	4,34	3,50	0,804	18	
4, 5. X.	1	9h 36′	5,18′	5458	3,519	3,016	4,22	3,61	0,857	20	
	2	9h 44′	4,90′	5310	3,539	2,941	4,12	3,43	0,831	18	
	3	9h 50′	5,92′	5150	3,844	2,956	4,35	3,35	0,769	19	
Fall III.											
1. 21. X.	1	9h 07′	5,55′	4794	3,854	3,791	3,24	3,19	0,983	16	
	2	9h 16′	6,35′	4690	4,045	3,772	3,33	3,10	0,932	17	
	3	9h 23′	6,35′	4548	4,335	3,817	3,46	3,04	0,880	17	
2. 24. X.	1	9h 45′	4,30′	5851	2,845	2,512	2,92	2,58	0,883	16	
	2	9h 51′	5,40′	5864	2,986	2,733	3,07	2,81	0,915	16	
	3	9h 58′	5,27′	5937						15	
3. 26. X.	1	9h 18′	4,31′	5920	2,797	2,464	2,90	2,56	0,881	15	
	2	9h 24′	5,11′	5801	3,253	2,655	3,31	2,70	0,816	16	
	3	9h 31′	5,40′	5822	3,002	2,628	3,06	2,69	0,876	16	
4. 29. X.	1	9h 42′	4,72′	5646	3,010	2,707	2,98	2,94	0,899	17	
	2	9h 49′	4,98′	5666	3,104	2,811	3,08	2,80	0,905	15	
	3	9h 56′	5,80′	5444	3,270	2,937	3,12	2,80	0,898	15	
5. 3. XI.	1	9h 40′	5,35′	4944	3,568	3,035	3,09	2,63	0,851	14	
	2	9h 47′	6,08′	5003	3,464	3,001	3,04	2,63	0,866	14	
	3	9h 55′	6,23′	5248	3,509	3,081	3,23	2,83	0,878	14	

Es ist aus den eigenen Untersuchungen und aus der Betrachtung der literarischen Angaben ersichtlich, daß wir bis jetzt über keine befriedigende Erklärung der Fälle mit erhöhtem Stoffwechsel verfügen, da die bisher zur Erklärung des erhöhten Stoffwechsels in der Literatur und in dieser Arbeit berücksichtigten und einer numerischen Betrachtung teilweise zugänglichen Faktoren (erhöhte Lungenventilation und Herzarbeit, eventuell erhöhter Sauerstoffbedarf der jungen Blutkörperchen oder die Art der Polyzythämie) in einem Teile der zitierten, sowie in den



eigenen Fällen neben normalem Stoffwechsel zu finden waren. Dasselbe Verhalten ist bei denjenigen, bisher nicht zur Berücksichtigung gekommenen und der numerischen Betrachtung nicht zugänglichen Faktoren feststellbar, auf welche aus dem Befunde der Kranken zu schließen wäre.

Es käme nämlich die vermehrte Organarbeit der vergrößerten Milz und Leber in Betracht, sowie die Arbeit der Blutneubildung und die mit der an erster Stelle genannter Funktion zusammenhängende Arbeit der Zerstörung von roten Blutkörperchen.

Literatur.

[1]) Senator, Über Erythrocytosis megalosplenica. Zeitschr. f. klin. Med., **60**, 257. 1906. — [2]) Mosse, Die Polyglobulien. Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh., **8**, 847. — [3]) Magnus, Lewy u. Falk, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. Suppl. — [4]) Loewy, A., Oppenheimer Handb. d. Biochemie, **4**, Teil I, S. 198. — [5]) Grafe, Die Steigerung des Stoffwechsels bei chron. Leukämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med., **102**, 406. 1911. — [6]) Warburg, Zur Biologie der roten Blutzellen. Zeitschr. f. physiol. Chem., **59**, 112. 1909. — [7]) Itami, Weitere Studien über Blutregeneration. Arch. f. exp. Pathol. u. Therap., **62**, 104. — [8]) Onaka, Über Oxydation im Blut. Zeitschr. f. physiol. Chem., **71**, 193. 1911. — [9]) Tangl, zit. nach Mosse. — [10]) Engel, Klinische Respirationsversuche. Pester Med. Chirurg. Presse Nr. 48, S. 261. 1912. — [11]) Bence, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 36—37.



(Aus der medizinischen Klinik Kiel [Prof. Schittenhelm].)

Die Brauchbarkeit der Adrenalinlymphozytose zur Funktionsprüfung der Milz.
Klinisches und experimentelles Beweismaterial.

Von

Prof. **Walter Frey** und Dr. **Erich Hagemann.**

Durch frühere Versuche ist erwiesen, daß beim Menschen 20 Minuten nach der Injektion von 1 mg Adrenalin subcutan die Lymphocyten im Blut deutlich vermehrt gefunden werden.

Untersuchungen am Tier und an klinischem Material berechtigten zu der Vermutung, die zustande gekommene Lymphocytose wäre vor allem die Folge einer mechanischen Mobilisierung lymphocytärer Elemente in der Milz.

Als praktische Konsequenz ergab sich die Frage, ob die Adrenalinlymphocytose zur Prüfung der Milzfunktion angewandt werden könne.

Es sind seither zahlreiche Arbeiten über diesen Gegenstand erschienen (Hatiegan, Pulay, Schenk, Port u. Brunow, Friedberg, Kreuter, Öhme, Hagemann, Hasenbein, Kägi, Billigheimer, Grimm). Auf eine Kritik der darin enthaltenen Anschauungen wird weiter unten eingegangen. Hier soll nur hervorgehoben werden, daß zwar das regelmäßige Vorkommen der Lymphocytose unter den erwähnten Versuchsbedingungen bestätigt wurde. Erhebliche Zweifel wurden aber laut gegenüber der klinischen Brauchbarkeit der Methode zur Funktionsprüfung der Milz. Einmal brachte man die Größe des Ausschlags nach der Einspritzung von Adrenalin weniger mit der Mobilisierung von Lymphocyten in der Milz in Zusammenhang als mit einer Reaktion des gesamten lymphatischen Systems. Und andererseits schien die Adrenalinlymphocytose von dem Zustand des vegetativen Nervensystems sehr stark abhängig zu sein. Die Begriffe der Vagotonie und Sympathikotonie beherrschen immer noch das Denken der Ärzte. Unter solchen Voraussetzungen müßte man allerdings von einer Verwendung der Methode, deren Zweck es ist, über den Zellgehalt der Milz zu orientieren, absehen.

Zur Klärung der Frage haben wir nun weitere Untersuchungen vorgenommen.

Wir berichten in erster Linie über klinisches Beweismaterial, und zwar ausschließlich über Fälle mit histologisch bekanntem Milzbefund. Ferner wurden die vorliegenden Untersuchungen am Kaninchen ergänzt durch Versuche mit intravenöser Injektion von Adrenalin. Am Schlusse folgt eine kritische Stellungnahme gegenüber der ganzen Frage.

I. 16 Fälle von Splenomegalie mit histologischer Untersuchung der Milz.

Zuerst werden die Fälle mit positiver Adrenalinreaktion angeführt, später die mit negativer Reaktion.

Fall 1. Frau Lüthje, 63jährig. In klinischer Beobachtung 15. XII. 1917 bis 24. XII. 1917 und 4. I. 1918—19. II. 1918. Sektion am 20. II. 1918.

Seit 1880 besteht angeblich ein Milztumor, und mehrmals hatte Pat. Schmerzen in der Milzgegend und Ikterus. Es war stets eine leichte gelbliche Verfärbung der Haut beobachtet worden. In der Familie keine ähnlichen Krankheiten.

Befund: Sehr großer Milztumor, mäßig große Leber, leichter Ikterus. Leichte Anämie mit Leukopenie. Resistenz der Blutkörperchen normal. Linksseitige Pleuritis. Neben dem Herzen links eine bucklige Verschattung beim Röntgen, auf Tumor verdächtig. Wassermann negativ. Im Urin Urobilin, Urobilinogen, Indican positiv, Gallenfarbstoff negativ. Leberfunktionsprüfung mit Lävulose fällt normal aus.

Adrenalinversuch vom 7. I. 1918 mit 0,6 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 5600 Leukocyten, darunter 4312 (77%) Poly., 728 (13%) Ly., 263 (4,7%) Eo., 168 (3%) Mono., 129 (2,3%) Ma.

20 Minuten nach der Injektion: 12 800 L., darunter 7936 (62%) Poly., 3712 (29%) Ly., 576 (4,5%) Eo., 448 (3,5%) Mono., 128 (1%) Ma.

1 Stunde nach der Injektion: 9250 L., darunter 6198 (67%) Poly., 1896 (12,5%) Ly., 832 (9%) Eo., 277 (3%) Mono., 46 (0,5%) Ma.

Zunahme der Lymphocyten[1]): 2984 absolut, 16% relativ.

Klinische Diagnose: Morbus Banti, Tumor der linken Pleura.

Sektion: Diffuses Myelom mit Metastasen am Periost der Wirbelsäule und des Beckens. Milztumor. Starke Hämosiderose der Milz, Leber und Nieren. Anämische Infarkte und Infarktnarben an Milz und Nieren.

Fall 2. Heinrich P., 54jährig, Händler. Vom 1.—28. XII. 1920 in klinischer Beobachtung. Sektion am 29. XII. 1920.

Mit 24 Jahren Ulcus am Glied. Zahlreiche spezifische Quecksilber- und Salvarsankuren. Seit September 1920 Schwellung des Leibes und der Beine. Wiederholt punktiert.

Bei der Aufnahme hochgradiger Ascites. Nach Ablassen desselben wird die Leber nicht fühlbar, untere Grenze perkutorisch 3 Finger oberhalb des Rippenbogens. Milz nicht fühlbar. Im Urin Gallenfarbstoff, Urobilin, Urobilinogen, Zucker, Diazo negativ. Eiweiß Spur positiv. Nach Galaktose Trommer positiv. Im Urin bis 0,6 g Aminosäuren-N.

Adrenalinversuch vom 10. XII. 1920 mit 0,7 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 8800 L., darunter 6600 (75%) Poly., 1760 (20%) Ly., 352 (4%) Mono., 88 (1%) Eo.

20 Minuten nach der Injektion: 16 700 L., darunter 9853 (59%) Poly., 6346 (38%) Ly., 501 (3%) Mono.

[1]) 20 Min. nach erfolgter Injektion.

Nach 2 Stunden: 9100 L., darunter 8514 (86%) Poly., 1188 (12%) Ly., 198 (2%) Mono.

Zunahme der Lymphocyten: 4586 absolut, 18% relativ.

Diagnose: Leberlues, Bronchopneumonie.

Sektion: Grobkörnige Cirrhose der Leber mit starker Schrumpfung. Bronchopneumonie beiderseits. Milz mikroskopisch normal.

Fall 3. Hans Petersen, 62jährig, Schmelzer. In klinischer Beobachtung vom 6.—28. IV. 1920 und 1.—19. V. 1920. Sektion am 21. V. 1920.

Seit Februar des Jahres rasch zunehmende Beschwerden und Geschwulst in der linken Bauchseite, Schmerzen in der linken oberen Bauchgegend, nach der Schulter und in die Beine ausstrahlend.

Erhebliche Kachexie, gelblichblasse Haut und Schleimhautfarbe, bei normalem Blutbilde. Sehr großer Tumor im linken Hypochondrium, die Lunge hochdrängend, von fester Konsistenz, mit eingekerbtem Rande (Milz?). Venenektasie an Brust und Bauch. Temperatur subfebril. Im Urin Spur Eiweiß, sonst nichts Besonderes. Resistenz der Blutkörperchen: Hämolyse bei 0,45% Kochsalz. Keine Autolyse, keine Isolyse. Bilirubin im Serum nicht erhöht. Wassermann negativ. Nach Lävulose Trommer negativ. Rascher Verfall, Ödeme und Ascites.

Adrenalinversuch vom 16. V. mit 1 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 6200 L., darunter 3162 (51%) Poly., 2356 (38%) Ly., 310 (5%) große Ly., 124 (2%) Mono., 248 (4%) Eo.

20 Minuten nach der Injektion: 11 700 L., darunter 5557 (47,5%) Poly., 5382 (46%) kleine und große Ly., 585 (5%) Mono., 175 (1,5%) Eo.

60 Minuten nach der Injektion: 11 200 L., darunter 5432 (48,5%) Poly., 2520 (38%) große und kleine Ly., 560 (5%) Mono., 784 (7%) Eo., 112 (1%) Ma.

Zunahme der Lymphocyten: 2716 absolut, 3% relativ.

Klinische Diagnose: Splenomegalie (Verdacht auf Sarkom oder Tuberkulose).

Sektion: Lymphosarkom im Bereiche des queren und absteigenden Kolonschenkels mit diffuser Infiltration der Darmwand. Geschwulstinfiltration im Netz, den mesenterialen Lymphknoten, der linken Niere und Nebenniere. Ascites. Senile Atrophie der Milz.

Fall 4. Holinski, 20jährig, Friseur. In klinischer Beobachtung (Königsberg) vom 30. XII. 1913—23. II. 1914. Operation mit Milzexstirpation am 23. II. 1914.

Seit 1 Jahre Gelbfärbung der Augen, Urin dunkel. Zeitweise Remissionen. In der Familie keine gleichartige Erkrankung.

Leichter Ikterus, Urin ohne Gallenfarbstoff, mit viel Urobilin und Urobilinogen. Im Blute 54% Hb., 2,5 Mill. rote, 10 700 weiße Blutkörperchen mit 23% Lymphocyten; Polychromasie und Anisocytose. Im Blutserum Bilirubin vermehrt, Urobilin negativ. Autoagglutination negativ, Hämolysine nicht nachweisbar, Resistenz kaum herabgesetzt (beginnende Lösung der Blutkörperchen bei 0,46% Kochsalz).

Adrenalinversuch vom 21. II. 1914 mit 1 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 8200 L., darunter 4633 (56,5%) Poly., 2700 (33%) Ly., 410 (5%) Mono., 369 (4,5%) Eo., 82 (1%) Ma.

20 Minuten nach der Injektion: 16 920 L., darunter 6937 (41%) Poly., 8629 (51%) Ly., 508 (3%) Mono., 761 (4,5%) Eo., 85 (0,5%) Ma.

1 Stunde nach der Injektion: 20 300 L., darunter 9744 (48%) Poly., 8729 (43%) Ly., 914 (4,5%) Mono., 812 (4,0%) Eo., 102 (0,5%) Ma.

Zunahme der Lymphocyten: 5929 absolut, 18% relativ.

Klinische Diagnose: Hämolytischer Ikterus.

Operationsbefund: Milz äußerst blutreich, 1750 g. Mikroskopisch keine Fibroadenie. Follikel in normaler Zahl. In einigen Follikeln bindegewebige Entartung,



zum Teil mit Hyalinisierung, ausgehend von der Zentralarterie. Einzelne Follikel total degeneriert, imponierend als hyaline klumpige Massen. Überall viel eisenhaltiges Pigment.

Fall 5. O., 17jährig, Kaufmann. In klinischer Beobachtung vom 16. I. bis 10. II. 1914. Sektion am 11. II. 1914.

Seit längerer Zeit Blutungen aus dem Zahnfleisch, vor 2 Wochen Brechen von etwa $^1/_4$ l hellroten Blutes.

Überall vergrößerte Lymphdrüsen. Milz eben fühlbar als wenig derber Tumor. Leber nicht vergrößert. Im Blute 80% Hb., 4,1 Mill. rote Blutkörperchen. Temperatur zwischen 37 und 38°.

Adrenalinversuch vom 6. II. mit 1 mg.

Vor der Injektion: 12 350 L., darunter 803 (6,5%) Poly., 5928 (48%) große Ly., 5310 (49%) kleine Ly., 185 (1,5%) Mono., 124 (1%) Ma.

25 Minuten nach der Injektion: 34 750 L., darunter 2258 (6,5%) Poly., 15 985 (46%) große Ly., 15 290 (44%) kleine Ly., 869 (2,5%) Mono., 348 (1%) Ma.

1 Stunde nach der Injektion: 9150 L., darunter 412 (4,5%) Poly., 1830 (20%) große Ly., 6451 (70,5%) kleine Ly., 412 (4,5%) Mono., 46 (0,5%) Ma.

Zunahme der Lymphocyten von 20 037, wovon 10 057 große (— 2%) und 9980 kleine (— 5%).

Klinische Diagnose: Aleukämische Lymphadenose.

Sektion: Subepikardiale und subpleurale Blutungen. Große Tonsillen. Lymphdrüsen überall vermehrt, die einzelnen Drüsen wenig vergrößert, Schnittfläche saftreich, weißlich, mikroskopisch das ausgesprochene Bild der Hyperplasie. Die Milz von dunkelroter Farbe, Zeichnung undeutlich. Gewicht 280 g. Mikroskopisch starke Entwicklung der Keimzentren. Pulpa ohne abnorme Veränderungen.

Fall 6. O. Fricke, 30jährig, Seemaschinist. In klinische Beobachtung gekommen am 12. VIII. 1921. Operation am 22. VIII. 1921. Von Kindheit an besteht Gelbsucht mit wechselnder Intensität. Im Juli ds. J. wegen Appendicitis operiert. Am 15. Tage post op. Entlassung. Am 9. Erholungstage kolikartige Schmerzen in der Magengegend und Erbrechen. Erneute Einlieferung in die chirurgische Klinik. Von dort hierher überwiesen.

Ikterus der Skleren und der Haut. Leber nicht vergrößert. Milzkuppe 2 Finger unter dem Rippenbogen.

Adrenalinversuch vom 13. VIII. 1921 mit 1 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 4730 L., darunter 2979 (63%) Poly., 1560 (33%) Ly., 165 (3,5%) Mono., 23 (0,5%) Eo.

25 Minuten nach der Injektion: 15 200 L., darunter 6460 (42,5%) Poly., 7296 (48%) Ly., 1140 (7,5%) Mono., 152 (1%) Eo., 152 (1%) Ma.

50 Minuten nach der Injektion 10 300 L., darunter 5665 (55%) Poly., 3914 (38%) Ly., 515 (5%) Mono., 206 (2%) Eo.

75 Minuten nach der Injektion: 1800 L., darunter 5994 (74%) Poly., 1620 (20%) Ly., 324 (4%) Mono., 81 (1%) Eo., 81 (1%) Ma.

Zunahme der Lymphocyten: 5736 absolut, 15% relativ.

Klinische Diagnose: Hämolytischer Ikterus.

Milzexstirpation. Großer Tumor (1420 g), derb, mit tiefen Einkerbungen am Rande. Mikroskopisch enorme Hyperämie der roten Pulpa. Sinus zusammengedrückt. Die meisten Follikel klein, nicht ganz regelmäßig verteilt. Wandungen der Zentralgefäße verdickt. Reichlich Hämosiderin. Keine Fibroadenie.

Fall 7. Rickert, Hans, 47jährig, Arbeiter. In klinischer Beobachtung vor 10 Jahren wegen Ikterus. Neuerdings aufgenommen 27. XI. 1920.

Allgemeiner leichter Ikterus. Sehr große Milz. Im Urin Urobilin und Uro-



bilinogen, Gallenfarbstoff negativ. Resistenz der roten Blutkörperchen sehr stark herabgesetzt.

Adrenalinversuch vom 30. Nov. mit 1 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion 7500 L., darunter 5400 (72%) Poly., 1350 (18%) Ly., 375 (5%) Mono., 375 (5%) Eo.

20 Minuten nach der Injektion: 18700 L., darunter 11220 (60%) Poly., 6919 (37%) Ly., 561 (3%) Mono.

60 Minuten nach der Injektion: 9900 L., wovon 4950 (50%) Poly., 4356 (44%) Ly., 594 (6%) Mono.

Zunahme der Lymphocyten: 5569 absolut, 19% relativ.

Klinische Diagnose: Hämolytischer Ikterus.

Milzexstirpation: Milz stark vergrößert (2450 g), von plumper Gestalt. Kapselverdickung, Infarktnarben. Feste Konsistenz. Auf dem Durchschnitte tief dunkelrot, sehr blutreich. Follikel nicht sichtbar, Trabekel vermehrt Mikroskopisch enormer Blutreichtum der Pulpa. Hochgradige Gefäßwandveränderung mit teilweiser Atrophie der Follikel. Keine Fibroadenie. Vermehrter Eisengehalt.

Nun folgen die Fälle, bei denen der Ausfall der Adrenalinreaktion als negativ zu bezeichnen ist.

Fall 8. M. Förding, 46jährig. In klinischer Beobachtung vom 13. XI. bis 21. XII. 1918. Sektion am 22. XII. 1918.

Seit einiger Zeit Anwachsen des Leibes, Ödeme.

Befund: Ascites, Milzvergrößerung, fragliche Vergrößerung der Leber. Im Blute 55 Hb., mit 3,6 Mill. roten, 3800 weißen Blutkörperchen mit relativer Lymphocytose (42,3%). Bei der Magendurchleuchtung keine sicheren Veränderungen. In der Lunge alte Tuberkulose. Nach 3 fieberfreien Wochen Temperaturanstieg mit Durchfällen und Erbrechen. Am 20. XII. wegen Peritonitis Verlegung in die chirurgische Klinik.

Adrenalinversuch vom 2. XII. 1918 mit 0,5 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 3700 L., darunter 1776 (48%) Poly., 1591 (43%) Ly., 85 (2,3%) Mono., 159 (4,3%) Eo., 89 (2,4%) Ma.

20 Minuten nach der Injektion: 4600 L., darunter 1978 (43%) Poly., 2300 (50%) Ly., 64 (1,4%) Mono., 244 (5,3%) Eo., 14 (0,3%) Ma.

1 Stunde nach der Injektion: 6500 L., darunter 2730 (42%) Poly., 3549 (54,6%) Ly., 169 (2,6%) Eo., 52 (0,8%) Ma.

Zunahme der Lymphocyten: 709 absolut, 7% relativ.

Klinische Diagnose: Morbus Banti. Tbc. peritonei?

Sektion: Organisierte Pfortaderthrombose, Pylephlebitis obliterans und Periphlebitis. Ascites. Perisplenitis fibrosa. Chronischer Milztumor. Diffuse eitrige Peritonitis. Mikroskopisch cavernöse Umwandlung der Pfortader in der Leber.

Fall 9. Johannes Becker, 34jährig. In der Klinik vom 18. XI. 1918—23. I. 1919. Sektion am 28. II. 1919.

Seit Dezember 1916 allmählich zunehmender Ikterus. Wiederholte Magenblutungen. Deswegen Januar 1917 operiert: Ascites, Anämie, derber Milztumor; Leber nicht zu tasten. Im Urin Aminosäuren nicht vermehrt, auch nicht nach Zulage von Glykokoll und Alanin. Urobilin und Urobilinogen wenig vermehrt. Im Blute 32% Hb., 2,4 Mill. rote, 8000 weiße Blutkörperchen mit 20,7% Lymphocyten.

Adrenalinversuch vom 12. XII. 1918 mit 0,7 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 6400 L., darunter 4563 (71,3%) Poly., 1318 (20,6%) Ly., 487 (7,6%) Eo., 32 (0,5%) Mono.

20 Minuten nach der Injektion: 15 600 L., darunter 10 077 (64,6%) Poly., 3931 (25,2%) Ly., 1030 (6,6%) Eo., 404 (2,6%) Mono., 156 (1%) Ma.

1 Stunde nach der Injektion 74,3% Poly., 18,2% Ly., 7% Eo., 0,5% Mono.

Zunahme der Lymphocyten: 2612 absolut, 4,6% relativ.

Ein 2. Adrenalinversuch vom 20. XII. 1918 mit 0,7 mg Adrenalin führt 20 Minuten nach der Injektion zu einer Zunahme der Lymphocyten von 1297 auf 3850 (2553 absolut) und einem Ansteigen der relativen Werte von 17,3% auf 25,5% (+ 8,2%).

Klinische Diagnose: Morbus Banti.

Milzexstirpation am 30. I.: Milz mit äußerst spärlichen Follikeln, starker Verbreiterung der bindegewebigen Trabekel. Fibrose der Milzfollikel. Bluträume der Pulpa erweitert. Wucherung der Reticulumendothelien. Im hyalinen Bindegewebe beginnende Verkalkung.

Fall 10. Fritz Krahl, 32jährig. In der Klinik vom 26. V.—14. VI. 1919 Splenektomie am 1. X. 1919.

Im Felde wegen Ikterus im Lazarett.

Bei der Aufnahme kein Ikterus. Urin frei von Gallenfarbstoff, Urobilin und Urobilinogen. Milz handbreit unter dem Rippenbogen fühlbar, hart und glatt. Leber eben am Rippenbogen tastbar. Kein Ascites. Im Blute 4,9 Mill. rote und 2800—3500 weiße Blutkörperchen mit bis 12% Mono. Hämolyse bei 0,45% Kochsalz. Wassermann negativ. Auf 1 mg Tuberkulin kein Temperaturanstieg.

Adrenalinversuch vom 10. VI. mit 0,7 mg Adrenalin.

Vor der Injektion: 4600 L., darunter 2990 (65%) Poly., 1012 (22%) Ly. 506 (11%) Mono, 46 (1%) Eo. 46 (1%) Ma.

20 Minuten nach der Injektion: 9100 L., darunter 5551 (61%) Poly, 2184 (24%) Ly., 1274 (14%) Mono., 91 (1%) Eo.

40 Minuten nach der Injektion: 6000 L., darunter 3780 (63%) Poly., 1440 (24%) Ly., 630 (10,5%) Mono., 150 (2,4%) Eo.

Zunahme der Lymphocyten: 1271 absolut, 2% relativ.

Operation: Milz außerordentlich stark vergrößert, mit zahlreichen, kugeligen, wallnußgroßen Höckern. Diese Höcker bestehen aus kleinen Knötchen. Am Hilus zahlreiche Nebenmilzen, so daß der Hilus dunkelgefleckt, wie gepflastert, aussah. Mikroskopisch erscheint die ganze Milz übersät von meist frischen Epitheloidknötchen; in einzelnen typische Riesenzellen, dazwischen ausgedehnte Bindegewebswucherung mit bräunlicher Pigmentierung. Nur in den Randpartien ein schmaler Saum von Milzgewebe erkennbar. Anatomische Diagnose: tuberkulöse Splenomegalie.

Fall 11. Martha Ketelhohn, 31jährig. In der Klinik vom 24. I.—2. III. 1921. Exstirpation einer Halsdrüse 1920.

Vor 1 Jahre im Krankenhause wegen Fieber, Drüsen- und Milzschwellung. Mehrfache Arsen- und Röntgenbehandlung. Jetzt starkes Hautjucken, Schlaflosigkeit, Abmagerung.

Ausgedehnte Hauttuberkulide. Schwellung sämtlicher Drüsen, zum Teil konfluiert zu harten, kleinen Paketen. Milz fühlbar, ein Finger unter dem Rippenbogen hervortretend, hart. Im Blute 50% Hb., 3 Mill. rote und 21 000 weiße Blutkörperchen mit polynucleärer Leukocytose (85%). Fieber bis 38,9°, periodisch an- und abschwellend. Diazo negativ.

Adrenalinversuch vom 14. II. mit 0,6 mg Adrenalin.

Vor der Injektion: 7400 L., darunter 6549 (88,5%) Poly., 592 (8%) Ly., 222 (3%) Mono., 37 (0,5%) Eo.

20 Minuten nach der Injektion: 10 600 L., darunter 8798 (83%) Poly, 1696 (16%) Ly., 106 (1%) Mono.



1 Stunde nach der Injektion: 8100 L., darunter 6561 (81%) Poly., 1377 (17%) Ly., 162 (2%) Mono.

Zunahme der Lymphocyten 1104 absolut, 8% relativ.

Klinische Diagnose: Malignes Granulom.

Mikroskopische Untersuchung einer Halsdrüse: Typische Veränderungen für malignes Granulom.

Fall 12. Anna Czarkowski, 42jährig. In der Klinik vom 28. VIII.—23. X. 1920. Milzexstirpation am 24. X. 1920.

Seit 1 Jahre Ödem der Beine, Gefühlsstörungen und Unsicherheit in den Beinen.

Bei der Aufnahme leichte Störung der Oberflächensensibilität, schwere Störungen des Lagesinns im Bereiche der Beine. Fehlen der Sehnenreflexe. Ataxie. Pupillenreaktion erhalten. Leber 1—2 Finger unter dem Rippenbogen. Milz am Rippenbogen fühlbar. Wassermann positiv. Im Blute 42% Hb., 1,5 Mill. rote und 6000 weiße Blutkörperchen mit 37% Lymphocyten. Im Urin kein Gallenfarbstoff, dagegen Urobilin und Urobilinogen stark vermehrt.

Adrenalinversuch vom 21. X. 1920 mit 1 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 7100 L., darunter 4899 (69%) Poly., 1988 (28%) Ly., 71 (1%) Eo., 142 (2%) Mono.

20 Minuten nach der Injektion 10 000 L., darunter 6100 (61%) Poly., 3150 (31,5%) Ly., 650 (6,5%) Eo., 100 (1%) Ma.

1 Stunde nach der Injektion: 8000 L., darunter 5680 (71%) Poly., 2040 (25,5%) Ly., 240 (3,5%) Eo.

Zunahme der Lymphocyten: 1162 absolut, 3% relativ.

Klinische Diagnose: Splenomegalie bei Lues. Tabes.

Milzexstirpation: Gewicht 1530 g. Kapsel gleichmäßig verdickt. Konsistenz vermehrt. Follikel zu erkennen.

Milz mikroskopisch: Follikel von mittlerer Größe, Wandung der Zentralarterien verdickt, sklerotisch. Das Reticulum innerhalb der Follikel stellenweise verdichtet; es erscheint als unregelmäßig verzweigtes, homogenes, nekrotisches Netzwerk innerhalb der Lymphzellen des Follikels, färbt sich mit Eosin oder van Gieson rot, keine Reaktion auf Amyloid. Streckenweise Vermehrung der bindegewebigen Substanz, verbreitet sich strahlenförmig im Parenchym. Bindegewebe besteht aus dichtfaseriger Substanz, zeigt schmale Spalträume mit blassen, länglich ovalen, chromatinreichen Zellen. Reticulum der Pulpa vermehrt, Verbreiterung der Pulpastränge. Pulpa mäßig blutreich. Vereinzelte kernhaltige, rote Blutkörperchen. Endothel der kapillären Sinus erhalten. Mikroskopische Diagnose: Fibroadenie mäßigen Grades mit im ganzen erhaltenen Follikeln. Sklerosierung der Follikelarterien, nekrotisches Netzwerk innerhalb der Follikel.

Fall 13. Rudolf H., 12jährig. In der Klinik vom 20. XI.—6. XII. 1920. Sektion am 7. XII. 1920.

4 Wochen vor Aufnahme Angina, sonst nie ernstlich krank. Vor etwa 3 Wochen nachdem die Mandelentzündung abgeklungen war, neue Erkrankung unter hohem Fieber, Durchfällen und Schmerzen in der linken Seite.

Befund: Starke Anämie (Hb. 32%, rote Blutkörperchen 2,5 Mill., im Laufe der Erkrankung abnehmend bis 1 Mill., mit vereinzelten Normoblasten), ausgesprochene, zunehmende Leukopenie (3200 L.) mit 90% Lymphocyten, 10% Poly., 0% Eo. Hämorrhagische Diathese, anämische Herzgeräusche. Unterer Leberrand in Nabelhöhe fühlbar. Milz 2 Finger unter dem Rippenbogen als fester Tumor palpabel. Multiple Drüsenschwellungen. Unregelmäßiges Fieber. Diazo negativ. Blutaussaat stets steril. Im Augenhintergrund Blutungen septischen Charakters.



Adrenalinversuch vom 23. XI. 1920.

Vor der Injektion: 2100 L., darunter 147 (7%) Poly., 1932 (92%) Ly. 21 (1%) Mono.

20 Minuten nach der Injektion von 0,4 mg Adrenalin subcutan: 3720 L., darunter 260 (7%) Poly., 3348 (90%) Ly., 74 (2%) Mono., 37 (1%) Ly.-blasten.

1 Stunde nach der Injektion: 2200 L., darunter 198 (9%) Poly., 1936 (88%) Ly., 66 (3%) Mono.

Zunahme der Lymphocyten: 1416 absolut, relativ eine Verminderung von 92% auf 90%.

Klinische Diagnose: Akute aleukämische Lymphadenose (septisch?).

Sektion: Leukämische Lymphadenose. Allgemeine Anämie. Milztumor. In den Lymphknoten und der Milz das typische Bild verwischt. Es findet sich fast ausschließlich eine Ansammlung von kleinen, runden Zellen (lymphocytäre Elemente). Im Knochenmark neben roten Blutkörperchen Ansammlung lymphocytärer Elemente. Vereinzelte kernhaltige Blutkörperchen.

Fall 14. Schmul Imber, 18jährig. In der Klinik zu Königsberg vom 7. V. bis 17. VIII. 1913. Milzexstirpation am 18. VIII. 1913.

Seit 6 Jahren bemerkte der Junge eine leichte Auftreibung des Leibes. Seit 8 Monaten gelbe Färbung der Augen.

Deutlicher Ikterus der Haut und Schleimhäute. Milz überragt den Rippenbogen um mehr als Handbreite, die Leber 4 Finger unter dem Rippenbogen fühlbar. Kein Ascites. Urin mit Spur Bilirubin, ziemlich viel Urobilin und Urobilinogen. Im Blute 73% Hb., 4 Mill. rote und 2750 weiße Blutkörperchen mit 40% Lymphocyten. Hämolyse beginnend bei 0,43% Kochsalz.

Adrenalinversuch vom 15. VII. 1913 mit 1 mg Adrenalin subcutan.

Vor der Injektion: 2600 L., darunter 1404 (54%) Poly., 1040 (40%) Ly., 26 (1%) Mono., 112 (4,3) Eo., 18 (0,6%) Ma.

20 Minuten nach der Injektion: 5100 L., darunter 2669 (52,3%) Poly., 2074 (40,6%) Ly., 85 (1,6%) Mono., 255 (5,0%) Eo., 17 (0,3%) Ma.

80 Minuten nach der Injektion: 3200 L., darunter 2197 (68,6%) Poly., 779 (24,3%) Ly., 75 (2,3%) Mono., 117 (0,6%) Eo., 32 (1,0%) Ma.

Zunahme der Lymphocyten: 1034 absolut, 0% relativ.

Klinische Diagnose: Morbus Banti.

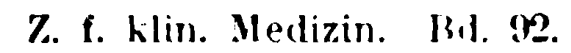
Milzexstirpation: Gewicht 1250 g. Das Organ von derber Konsistenz. Schnittfläche glatt, Follikel nicht sichtbar. Mikroskopisch Trabekel hochgradig verdickt, Zentralarterie mit verdickter Wandung; Follikel an Zahl außerordentlich stark vermindert, im Zentrum meist durch hyalines Bindegewebe ersetzt. Pulpa überall durchzogen von bindegewebigen Strängen; geringer Blutreichtum, Hämosiderinreaktion negativ. Anatomische Diagnose: Fibroadenie.

Fall 15. Kurt Müller, 15jährig. In der Klinik vom 15. VII.—9. VIII. 1921. Milzexstirpation am 10. VIII. 1921.[1])

Seit Mitte Juni 1921 Stiche in der linken Bauchgegend.

Haut normal, etwas blaß. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Finger. Die Milz sehr stark vergrößert, unterer Rand 10 cm unter dem Rippenbogen. Im Urin Gallenfarbstoff negativ, Urobilin und Urobilinogen positiv. Im Blute 40% Hb., 4 Mill. rote und 2800 weiße Blutkörperchen mit 29% Lymphocyten. Hämolyse bei 0,4% Kochsalz.

Adrenalinversuch vom 18. VII. mit 1 mg Adrenalin.




[1]) Ich bin Dr. Enno Müller für die Vornahme der histologischen Untersuchungen zu Dank verpflichtet.



Vor der Injektion: 2700 L., darunter 1608 (67%) Poly., 744 (31%) Ly., 24 (1%) Mono., 24 (1%) Eo.

25 Minuten nach der Injektion: 2830 L., darunter 1839 (65%) Poly., 933 (33%) Ly., 28 (1%) Mono., 28 (1%) Eo.

50 Minuten nach der Injektion: 2800 L., darunter 1960 (70%) Poly., 644 (23%) Ly., 112 (4%) Mono., 84 (3%) Eo.

Zunahme der Lymphocyten: 189 absolut, 2% relativ.

Klinische Diagnose: Morbus Banti?

Milzexstirpation: Makr.: Milz vergrößert (540 g). Oberfläche fleckig marmoriert, Kapsel weißlich verdickt, trägt die Reste entzündlicher Verwachsungen. Durch die Oberfläche scheinen weißgelbliche Flecken durch, denen auf dem Durchschnitt, besonders am vorderen Rande, keilförmige, feste Infarktherde entsprechen. Ränder der Infarkte dunkelrot, hyperämisch. Stellenweise ist die Kapsel narbig eingezogen; auf Einschnitten ältere Infarktherde mit Verschluß der Gefäße durch bräunliche, zum Teil ockergelbe Gerinnungsmassen. Follikel deutlich, Trabekel ausgesprochen.

Mikr.: Kapselbindegewebe verbreitert mit vermehrtem Trabekelgewebe, besonders unter der Kapsel. Große Follikel mit reichlich lymphoidem Gewebe. Einzelne größere Arterienäste mit wandständigen Thromben und beginnender Organisation. Am Rand der Infarkte beginnende Organisation mit starker Entwicklung von Gefäßsprossen, neugebildeten Gefäßen und jungem Bindegewebe. Im Zentrum der Infarkte Nekrose mit vereinzelten Kerntrümmern, an einzelnen Stellen Herde mit ausgesprochener Verkalkung (verkalkte elastische Fasern der Trabekel. Berliner Blaureaktion pos).. Unter der Kapsel findet sich entsprechend der Infarkte junges Bindegewebe in breiten Zügen mit weiten Gefäßräumen; stellenweise eisenhaltiges Blutpigment. In den infarktlosen Partien Zellinfiltrate und Blutungen im Bereich der Trabekel und vereinzelter Follikelarterien. Im Bereich der Blutungen eisenhaltiges Pigment.

Anatomische Diagnose: Chronische Infektion, wahrscheinlich mit Lokalisation am Endocard. Milztumor mit in Organisation begriffenen weißen Infarkten. Wandständige Thromben in mittleren Arterienästen, Zellinfiltrate und Blutungen im Bereich der Trabekel- und einzelnen Follikelarterien als Ausdruck älterer embolischer Prozesse.

Fall 16. Frau Klingenberg, 34jährig, in der Klinik vom 12. III. bis 16. IV. 1921. Sektion am 17. IV. 1921.

Seit einem Jahr allmählich zunehmender Ikterus, in letzter Zeit Schmerzen im Leib und Anschwellen des Leibes.

Sehr starker Ikterus. Leib mäßig stark aufgetrieben, kein Aszites. Leberrand 2 Finger breit unter dem Rippenbogen, hart, glatt. Milz 2—3 Finger breit unter dem Rippenbogen fühlbar. Im Urin Bilirubin positiv, Spur Eiweiß, kein Urobilin und Urobilinogen. Im Blut 4,200,000 rote und 4 200 weiße Blutkörperchen, wovon 60% poly., 34% Lympho., 2% Eo., 2% Ma. und 2% Übergangsformen. Nach 100 g Laevulose Trommer positiv.

Adrenalinversuch vom 6. IV. mit 0,7 mg Adrenalin subkutan.

Vor der Injektion: 2300 L., darunter 1311 (57%) poly., 874 (38%) Lympho., 69 (3%) Eo., 46 (2%) Übergangsformen.

20 Minuten nach der Injektion: 3270 L.; darunter 1188 (36%) poly., 1181 (57%) Lympho., 65 (2%) Eo., 33 (1%) Mono., 130 (4%) Übergangsformen.

Zunahme der Lymphocyten: 1007 absolut, 19% relativ.

Klinische Diagnose: Lebercirrhose.

Sektion: Hochgradiger allgemeiner Ikterus. Atrophische Lebercirrhose. Milztumor. Schwellung der portalen, retroperitonealen und tracheobronchialen Lymphknoten. Geringer Aszites. Hydrothorax.



Milz vergrößert, 570 g. Auf der Schnittfläche derb. Follikel nirgends deutlich. Mikroskopisch: Parenchym im Ganzen gleichmäßig dicht, diffus vermehrtes Fasergerüst. Follikel fehlen fast vollständig, der größte Teil durch Fasergewebe ersetzt. Nur in der Umgebung der dickwandigen Arterien noch kleine Rundzellenanhäufungen.

II. Adrenalin Versuche an Kaninchen, vor und nach erfolgter Milzexstirpation

In meinen früheren Arbeiten habe ich über das Ergebnis mit subcutaner Injektion von Adrenalin berichtet. Es kam hier, wie beim Menschen, ebenfalls zu einer Lymphocytose. In einer ersten Phase steigen die Werte für Lymphocyten um 2—6000, um dann wieder abzufallen. An milzexstirpierten Kaninchen kommt die Lymphocytose nicht zustande.

Die erwähnten Versuche sind nicht sehr schön verlaufen, weil die Resorption des Adrenalins bei subcutaner Einspritzung offenbar ungleichmäßig vor sich geht. Die Lymphocytose kam so zu recht wechselnden Zeiten maximal zum Vorschein. In einem Versuch war der Anstieg der Lymphocyten überhaupt sehr gering. Öhme erhielt auch sehr unsichere Resultate.

Zur Ergänzung dieser Versuche fügen wir deshalb hier noch zwei Untersuchungen mit intravenöser Injektion des Adrenalins bei.

Ka. I.

Adrenalinversuch vom 10. VIII. 1921 mit 0,2 mg Adrenalin intravenös (Ohrvene).

Vor der Injektion: 6600 L., darunter 2745 (41,6%) Poly., 3300 (50%) Ly., 39 (0,6%) Eo., 132 (2%) Ma., 85 (1,3%) Mono., 283 (4,3%) Überg.

10 Minuten nach der Injektion: 11 800 L., darunter 3693 (31,3%) Poly., 6407 (54,3%) Ly., 236 (2%) Eo., 306 (2,6%) Ma., 826 (7%) Mono., 306 (2,6%) Überg.

25 Minuten nach der Injektion: 10 070 L., darunter 2130 (21,3%) Poly., 7160 (71,6%) Ly., 160 (1,6%) Eo., 130 (1,3%) Ma., 130 (1,3%) Überg., 260 (2,6%) Mono.

45 Minuten nach der Injektion: 8600 L., darunter 2347 (27,3%) Poly., 5527 (66,6%) Ly., 111 (2,3%) Ma., 137 (1,6%) Überg., 172 (2%) Mono.

Maximale Zunahme der Lymphocyten: 3860 absolut, 21% relativ.

Milzexstirpation: 12. VIII. 1921.

Adrenalinversuch vom 13. VIII. 1921 mit 0,2 mg Adrenalin intravenös.

Vor der Injektion: 11 000 L., darunter 2486 (22,6%) Poly., 8033 (70,3%) Ly., 286 (2,6%) Eo., 143 (1,3%) Überg., 110 (1%) Mono., 220 (2%) Ma.

10 Minuten nach der Injektion: 10 100 L., darunter 2959 (29,3%) Poly., 6625 (65,6%) Ly., 166 (1,6%) Eo., 232 (2,3%) Überg., 101 (1%) Mono.

29 Minuten nach der Injektion: 9400 L., darunter 1992 (21,3%) Poly., 6260 (66,6%) Ly., 184 (2%) Eo., 300 (3,3%) Ma., 244 (3,6%) Überg., 376 (4%) Mono.

43 Minuten nach der Injektion: 11 400 L., darunter 2804 (24,6%) Poly., 7330 (64,3%) Ly., 342 (3%) Eo., 456 (4%) Ma., 114 (1%) Überg., 114 (1%) Mono.

Keine Zunahme der Lymphocyten.

30*



Ka. II.

Adrenalinversuch vom 13. VIII. 1921 mit 0,2 mg Adrenalin intravenös.

Vor der Injektion: 6500 L., darunter 3249 (50,3%) Poly., 3029 (46,6%) Ly., 39 (0,6%) Eo., 65 (1%) Überg., 65 (1%) Mono., 19 (0,3%) Ma.

10 Minuten nach der Injektion: 6700 L., darunter 2988 (44,6%) Poly., 3618 (54%) Ly., 67 (1%) Mono., 20 (0,3%) Überg.

20 Minuten nach der Injektion: 13 100 L., darunter 5279 (40,3%) Poly., 7545 (57,6%) Ly., 209 (1,6%) Mono., 39 (0,3%) Überg.

Zunahme der Lymphocyten: 4516 absolut, 11% relativ.

Exstirpation der Milz am 13. VIII. 1921.

Adrenalinversuch vom 14. VIII. mit 0,2 mg Adrenalin intravenös.

Vor der Injektion: 9600 L., darunter 2400 (25%) Poly., 6404 (74%) Ly., 96 (1%) Mono.

10 Minuten nach der Injektion: 9200 L., darunter 2944 (32%) Poly., 6964 (67%) Ly., 46 (0,5%) Ma., 46 (0,5%) Mono.

25 Minuten nach der Injektion: 9200 L., darunter 2806 (30,5%) Poly., 6348 (69%) Ly., 46 (0,5%) Mono.

Zunahme der Lymphocyten: 560 absolut, relativ eine Verminderung von 74 auf 65%.

III. Schlußfolgerungen.

Bei den klinischen Fällen mit „positiver“ Adrenalinreaktion steigt die absolute Zahl der Lymphocyten 20 Minuten nach der subcutanen Einverleibung von 0,6—1 mg Adrenalin um mehr als 2500 Zellen. Wir bezeichnen das als positiv im Hinblick auf die früher publizierten Untersuchungen an Milzgesunden, Normalen und Kranken.

Die Milz zeigt hier bei der histologischen Untersuchung wohl zum Teil gewisse Veränderungen, wie Hämosiderose, Infarktnarben, senile Atrophie, teilweise bindegewebige und hyaline Entartung von Follikeln; die Mehrzahl der Keimzentren erscheint aber normal.

Die angeführten Fälle sind deshalb von Interesse, weil zum Teil fälschlich ein Morbus Banti, eine Splenomegalie mit Fibroadenie diagnostiert wurde. In dem Fall 1 stellte es sich heraus, daß eine Infarzierung der Milz bei diffusem Myelom vorlag, bei Fall 3 ein Lymphosarkom des Colons bei intakter Milz. Hätte man mehr Gewicht gelegt auf den Ausfall der Adrenalinprobe, so hätte die Fehldiagnose wohl vermieden werden können.

Bei den Fällen mit negativer Reaktion steigt die Zahl der Lymphocyten um weniger als 1500 Zellen bei der 20 Minuten nach der Injektion vorgenommenen zweiten Zählung.

Bei Fall 8 fand sich eine organisierte Pfortaderthrombose, also ein Hindernis in den abführenden Blutwegen der Milz, wodurch die negative Adrenalinreaktion ihre Erklärung findet. Bei Fall 15 erscheint die Milz durch zahllose Infarkte schwer verändert. Trotz vorhandener Keimzentren muß hier die Kompressibilität des Organs und damit die Abgabe lymphocytärer Elemente an das Blut erheblich gelitten



haben. In sämtlichen anderen Fällen weist die mikroskopische Milzuntersuchung dann auf eine mehr oder weniger starke Schädigung der Lymphocyten bildenden Keimzentren hin. Von besonderem Interesse ist Fall 10, die tuberkulöse Splenomegalie, bei der eigentliches Milzgewebe nur in den Randpartien als schmaler Saum erkennbar war. Bei Fall 12, 14, 15, 16 handelte es sich um die Fibroadenie bei Morbus Banti. Bei Fall 11 ist die Milz als solche nicht untersucht, der mikroskopische Schnitt einer exstirpierten Drüse zeigte aber das typische Bild des malignen Granuloms, so daß man bei der nachweisbaren Vergrößerung der Milz auch eine granulomatöse Umwandlung der Milz erwarten kann. Bei Fall 13 erschien das typische Bild der Milz verwischt, eigentliche Keimzentren fehlten.

Unter 16 Fällen hat die Adrenalinprobe also nur in einem Fall (9) ein zweifelhaftes Ergebnis gezeitigt; sonst stimmte der Ausfall der Reaktion mit dem mikroskopischen Bild der Milz recht gut überein. Jedenfalls wurde bei negativer Adrenalinreaktion das Milzgewebe stets erheblich verändert angetroffen. Bei positiver Reaktion wurden zwar auch gelegentlich Veränderungen des Organs vorgefunden, die Mehrzahl der Follikel erschien aber intakt.

Nach diesen Feststellungen kann die praktische Brauchbarkeit der Adrenalinprobe nicht mehr bestritten werden. Eine negative Reaktion beweist eine starke Schädigung des Milzgewebes und damit auch der Milzfunktion.

Verschiedene Autoren halten die Reaktionsfähigkeit des vegetativen Nervensystems im Einzelfall für so verschieden, daß der Ausfall des Adrenalinversuchs schon dadurch in seiner Zuverlässigkeit in Frage gestellt werde. Diesen Bedenken gegenüber können wir uns ganz bindend äußern. Wir haben unter den erwähnten Fällen nie eine negative Adrenalinreaktion gesehen ohne nachweisbare pathologische Milzveränderungen. Der Einwand, ein Vagotoniker würde auf Adrenalin nicht ansprechen, ist hinfällig, weil es solche Individuen, wenigstens in bezug auf die Reaktion der Milz, offenbar nicht gibt. Zu verschiedenen Malen wurde mir von einer negativen Reaktion berichtet; immer hat eine zweite Untersuchung dargetan, daß bei der ersten irgendwelche Irrtümer vorgekommen waren. Andererseits halte ich es auch nicht für sehr plausibel, wenn man die Annahme macht, ein adrenalinempfindliches sog. sympathikonisches Individuum würde auch bei schlechter Milzfunktion positiv reagieren. Die Fälle mit hämolytischem Icterus haben allerdings alle eine positive Reaktion gezeigt, trotzdem deutliche Veränderungen bei der mikroskopischen Milzuntersuchung nachgewiesen wurden. Dieselben sind aber nie hochgradig und lassen sich mit den Zuständen der Fibroadenie gar nicht vergleichen. Der „Tonus“ des



vegetativen Nervensystems ist für den Ausfall der Reaktion ohne Bedeutung.

Wesentlicher ist der z. B. von Nägeli erhobene Einwand, das ganze lymphatische System inklusive Lymphknoten würde zu dem Ausfall der Lymphocytose mit beitragen.

Sicherlich werden auch normalerweise die Lymphknoten, die lymphocytären Elemente der Darmwand usw. auf Adrenalin reagieren, es fragt sich nur, ob die dadurch in die Zirkulation geworfenen Lymphocyten an Zahl gegenüber den von der Milz herkommenden Zellen nicht erheblich zurückstehen. Auf experimentellem Weg kann man die Lymphdrüsen nicht ausschalten und danach die Reaktion auf Adrenalin prüfen. Man kann aber mit Hilfe der Milzexstirpation umgekehrt auf den Angriffspunkt des Adrenalins gewisse Schlüsse ziehen. Schon die Versuche mit subcutaner Injektion ließen beim Kaninchen erkennen, daß die Adrenalinlymphocytose doch im wesentlichen von der Gegenwart der Milz abhängig ist. Die oben angeführten Resultate nach intravenöser Einverleibung von Adrenalin geben dieser Auffassung eine sichere Basis. Hier ist das zeitliche Moment bei dem Auftreten der Lymphocytose besser zu übersehen, und ganz einwandfrei blieb dabei die Lymphocytose aus, nachdem die Milz entfernt war. Wir haben keine Veranlassung, das Ausbleiben der Reaktion mit dem postoperativen Zustand als solchem, d. h. einer verminderten Erregbarkeit der vegetativen Nervenendigungen in Zusammenhang zu bringen (Öhme). Beim Menschen sind die Verhältnisse noch nicht genügend geklärt. In einer eigenen früheren Publikation findet sich ein Fall von hämolytischem Ikterus, bei dem die Zunahme der Lymphocyten nach Adrenalin vor der Milzexstirpation 6000 Zellen (+ 18%) betrug, 5 Tage nach erfolgter Operation nur 2393 Zellen (+ 6%). Je früher der Versuch nach erfolgter Exstirpation der Milz vorgenommen wird, umso eher dürfte die Adrenalinreaktion negativ ausfallen; später treten die Lymphdrüsen für die Milz vikariierend ein (Stähelin, Freytag, Kurloff u. a.). Grimm fand dagegen bei einem 8jährigen Knaben mit luetischem Milztumor vor der Milzexstirpation eine Zunahme der Lymphocyten von 3766 Zellen; 2 Tage nach der Operation ebenfalls eine Zunahme (5732 absolut, 22% relativ).

Diagnosen lassen sich mit Hilfe der Reaktion nur mit Reserve stellen. Es zeigen das die Fälle von Pfortaderthrombose, tuberkulöser Splenomegalie und die Infarktmilzen. Die Fibroadenie der Milz (Morbus Banti) führt meist zu negativem Ausfall der Reaktion; immerhin gibt es Fälle mit äußerst spärlichen Follikeln, Fibrose von Follikeln (Fall 9), bei denen der Adrenalinversuch zu keinem eindeutigen Ergebnis führt. Öhme macht darauf aufmerksam, daß die Diagnose im Beginn der Krankheit sicher unmöglich sei, um so mehr



als einzelne Fälle von Banti beschrieben sind, bei denen die Follikel nicht atrophisch, vielmehr normal oder sogar hyperplasiert waren. Das mikroskopische Bild darf auch nicht ohne weiteres mit der Funktion des Organs in Parallele gesetzt werden. Besonders auffallend zeigte sich das bei Fall 13 mit aleukämischer Lymphadenose. Die Reaktion fiel negativ aus, obschon das ganze Milzparenchym voll war von kleinen lymphocytären Elementen. Man muß annehmen, daß hier speziell die Bildung mobiler Zellen gelitten hatte. Ein Ausdruck dafür ist die bei dem Fall festgestellte Leukopenie, auch fehlten eigentliche Keimzentren. Schon Nägeli spricht von funktioneller Insuffizienz des lymphatischen Systems bei gewissen Sepsisfällen mit Lymphopenie, bei denen die Keimzentren an sich gut erhalten waren und auch sonst organische Schädigungen fehlten. Die 3 Fälle von Splenomegalie bei hämolytischem Ikterus gaben eine positive Adrenalinreaktion. Grimm publiziert einen Fall (8jähriger Knabe) mit negativer Reaktion. Die Fälle von Lymphogranulomatose scheinen verschieden zu reagieren, bald positiv (zit. Zeitschr. f. exp. Med. 1914), bald negativ (Grimm, Fall 11 dieser Arbeit). Möglicherweise hängt hier der Ausfall der Reaktion davon ab, ob die Milz mitbeteiligt ist oder nicht.

Fraglich ist immer noch die Genese der Adrenalinlymphocytose.

Ich hatte sie früher mit einer mechanischen Mobilisierung lymphocytärer Elemente, vor allem in der Milz, in Zusammenhang gebracht und hielt es für möglich, daß der Angriffspunkt des Adrenalins die glatte Muskulatur der Milzkapsel, Trabekel und Gefäße der Milz sein könnte. Nägeli zählt die Adrenalinlymphocytose zusammen mit der Leukocytose nach körperlicher Anstrengung, der Schreileukocytose der Kinder und der Erstickungsleukocytose, bezeichnet sie als scheinbare Leukocytosen und erklärt sie ähnlich wie Schenk zur Hauptsache durch eine plötzlich zustande gekommene Verstärkung des Blutkreislaufs. Man könnte nach dieser Annahme wohl verstehen, daß bereitliegende mobile Zellen aus ihren Bildungsstätten ausgeschwemmt werden. Unwahrscheinlich wird aber die Hypothese, wenn man in Betracht zieht, daß ganz ähnlich wie Adrenalin auch Pilokarpin, Muskarin und Bariumchlorid (Harvey und eigene Untersuchungen) die Lymphocytose herbeiführen, obschon diese Substanzen den Blutkreislauf kaum zu verändern vermögen. Ansprechender, wenn auch etwas vage, ist die Auffassung von Friedberg, wonach es sich bei der Wirkung des Pilokarpins und Adrenalins nicht um den Ausdruck einer Erregung spezifischer Angriffspunkte handelt, sondern vielmehr eine allgemeinere Reaktionsweise des Organismus, speziell des Knochenmarks und der lymphatischen Organe, auf irgend welche unspezifischen Insulte.

Friedberg denkt in Anlehnung an Goldscheider an chemotaktisch wirkende Kräfte. Möglicherweise sind auch innersekretorische Faktoren im Spiel.

Eine Entscheidung dieser Fragen läßt sich zur Zeit nicht herbeiführen. Die sog. zweite Phase der Adrenalinreaktion, der Anstieg der polymorphkernigen Zellen, muß wohl als chemische Reizwirkung aufgefaßt werden, wobei der Zerfall ausgeschwemmter Zellen im Blut den Reiz abgeben könnte. Die erste Phase, die Adrenalinlymphocytose, möchten wir nach wie vor am ehesten mit einer Erregung der glatten Muskulatur in der Milz und evtl. den Lymphknoten in Zusammenhang bringen. Elektrische Reizung der Milznerven (Harvey), ebenso wie die elektrische Reizung des Organs von außen her (Amato), sowie das bloße Massieren der Milz bedingen einen Anstieg der Lymphocytenwerte im Blut. Durch verschiedene Autoren (u. a. Meyer-Gottlieb, Eugen Frey) ist nachgewiesen, daß sich das Organ im Tierversuch nach Einverleibung von Adrenalin erheblich verkleinert. Öhme, Schenk, Abl stellten am Menschen eine erhebliche Volumabnahme der Milz nach Adrenalin fest. Weiterhin hat E. Frey 5 Minuten nach intravenöser Injektion von 1 ccm Suprarenin bei Hunden einen Anstieg der Lymphocyten in der Milzvene von 855 auf 5191 Zellen (15% auf 29%) nachgewiesen. Adrenalin führt somit zweifellos zu einer Verkleinerung der Milz unter gleichzeitiger Ausschwemmung lymphocytärer Elemente. Die Lymphknoten mögen sich ähnlich verhalten, scheinen aber weniger mobile Zellen zu beherbergen. Bei Fibroadenie der Milz usw. bleibt die Lymphocytose aus, trotzdem die Lymphdrüsen dabei nicht gelitten haben. Das Verhalten speziell der Milz, ihr Gehalt an mobilen Lymphocyten ist ausschlaggebend. Und ähnlich wie eine Injektion von Adrenalin könnten auch die verschiedenen Vorgänge, welche zu den sog. scheinbaren Leukocytosen Anlaß geben, auf dem Wege über das Nervensystem zu entsprechenden Veränderungen des Organs führen.

Mag es sich um chemotaktisch wirkende Kräfte handeln, spezifischer oder unspezifischer Natur, oder um den einfachen Vorgang einer mechanischen Auspressung der Milz durch Erregung ihrer glatten Muskulatur: in jedem Fall erscheint die Größe der Lymphocytose von der Milzfunktion abhängig. Die angeführten Fälle beweisen die diagnostische Brauchbarkeit der Methode.

Literatur.

[1]) Abl, Adrenalinwirkung bei Milztumor. Münch. med. Wochenschr. 51. 1914. — [2]) Amato, Hämatologische Untersuchungen über einige Fälle von Splenomegalia leukopenica. Zeitschr. f. klin. Med. 57, 233. 1905. — [3]) Billigheimer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921, 136. — [4]) Frey, Eugen, Über die Blutkörperchen



zerstörende Tätigkeit der Milz. **133**, 223. 1920. — [5]) Frey, Walter, Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **2**, 38. 1913. — [6]) Frey, Walter, Adrenalin zur funktionellen Diagnostik der Milz? Untersuchungen an klinischem Material. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1913, 250. — [7]) Frey, Walter, Zur Frage der funktionellen Milzdiagnostik mittels Adrenalin. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **3**, 416. 1914. — [8]) Freytag, Beziehungen der Milz zur Reinigung und Regeneration des Blutes. Pflügers Arch f. d. ges. Physiol. **120**. 1907. — [9]) Friedberg, Über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das weiße Blutbild. Monatsschr. f. Kinderheilk. **18**, 432. — [10]) Grimm, Der Einfluß subkutaner Adrenalininjektionen auf das Blutbild gesunder und kranker Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. **89**, 442. 1919. — [11]) Goldscheider und Jacob, Zeitschr. f. klin. Med. 1894, 25. — [12]) Hagemann, Diss. Kiel 1920. — [13]) Harvey, Exp. Lymphocytosis. Journ. of Physiol. **35**, 115. 1906. — [14]) Hasenbein, Diss. Kiel 1929. — [15]) Hatiegan, Untersuchungen über die Adrenalinwirkung auf die weißen Blutzellen. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 49. — [16]) Kägi, Studien und Kritik der Blutveränderung nach Adrenalin. Zit. Kongr. Zentralbl. **13**, 60. 1920. — [17]) Kreuter, Zur Frage der funktionellen Milzdiagnostik nach Erfahrungen am entmilzten Menschen. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **2**, 411. 1914. — [18]) Kurloff, Zit. nach Notnagel, **8**, 1901. — [19]) Meyer-Gottlieb, Exper. Pharmakologie. — [20]) Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1919. — [21]) Öhme, Über die diagnostische Verwendung von Adrenalin, besonders bei Milztumoren. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**, 101. 1917. — [22]) Port und Brunow, Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **76**, 239. 1914. — [23]) Pulay, Klin. exper. Studien über die Beeinflußbarkeit des Blutbildes bei Malaria durch Adrenalin und Physostigmin. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **7**, 108. 1918. — [24]) Schenk, Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion. Med. Klinik. 1920, Nr. 11. — [25]) Schenk, Bemerkungen zur Arbeit von A. Kägi (s. o.) Med. Klin. 1920, Nr. 32. — [26]) Stähelin, Blutuntersuchungen bei einem Fall von Milzexstirpation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **76**, 364. 1903.



Über eine im Anschluß an Filmaronöl aufgetretene akute gelbe Leberatrophie.

Von

Dr. med. **M. Gutstein**-Berlin.

Unter den zahlreichen Wurmmitteln gilt das Filmaron, eine aus dem Filixextrakt dargestellte amorphe Säure, in 10%öliger Lösung, das sog. Filmaronöl, als verhältnismäßig unschädlich und frei von Nebenwirkungen. Aus diesem Grunde wurde es in allerletzter Zeit auch für die Kinderpraxis warm empfohlen (vgl. K. Ziegler, Therap. Monatshefte 1918, S. 81). Daß jedoch auch dieses Präparat, ähnlich dem Extr. filic. maris äther., nicht immer so harmlos ist, beweist der Fall, den ich letzter Zeit zu beobachten Gelegenheit hatte.

Frl. Bertha D., 28 Jahre alt, angeblich Modistin, wahrscheinlich jedoch Puella publica, suchte am 12. Juli 1919 meine Sprechstunde auf. Sie klagte über heftige Magen- und Leibschmerzen, Übelkeit und Kopfschmerzen. Sie gab an, daß sich diese Beschwerden bei ihr eingestellt hätten, nachdem sie auf eigene Faust am 10. Juli, also 2 Tage zuvor, ein aus einer Apotheke bezogenes Bandwurmmittel. eingenommen hätte. Durch weiteres Ausfragen konnte ich ermitteln, daß Pat. ein Präparat „Marofilm" benutzt hatte. Nach Angabe des diese Spezialität herstellenden Apothekers ist dieses „Marofilm" mit dem bekannten Filmaronöl identisch. Von diesem Wurmmittel hatte Patientin, nach eigenen Angaben, 2 Packungen mit je 10 g Filmaronöl und 20 g Ricinusöl in getrennten Kapseln am 10. Juli eingenommen. Der Bandwurm sollte darauf mitsamt des Kopfes abgegangen sein. Lues wird negiert.

Status vom 12. VII.: mittelgroßes, leidlich kräftig gebautes Mädchen mit kräftiger Muskulatur in genügendem Ernährungszustande. Keine Ödeme oder Exantheme. Es besteht aber starker Ikterus der Haut und Konjunktiven. Kein Hautjucken. Die Temperatur ist nicht erhöht. Der Puls ist kräftig, regelmäßig, etwas beschleunigt, 84 Schläge in der Minute. An den Organen des Thorax ist ein krankhafter Befund nicht zu erheben. Am Abdomen ist die Gegend des Magens und ganz besonders ausgesprochen die Gallenblasengegend auf Druck äußerst empfindlich. Der Leberrand ist nicht palpabel. Die Zunge ist etwas trocken und belegt. Im bierbraunen Urin ist kein Albumen, wohl aber reichlich Bilirubin nachweisbar.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß man im Urin das Bilirubin bequem mit der in jedem Laboratorium



vorrätigen Sol. Kal. ferricyanat. nachweisen kann: fügt man dem Urin einige (3—5) Tropfen dieser zum Eiweißnachweis benutzten Lösung hinzu, so tritt sofort eine prachtvolle Grünfärbung auf, die beim Stehen an der Luft noch dunkler wird. Der Nachweis des Bilirubins mit Kal. ferricyanatum, der natürlich ebenfalls auf einer Oxydation beruht und mindestens so scharf ist wie die Rosin'sche Jodalkoholprobe, hat sich mir seit einigen Jahrendurchaus bewährt[1]).

Ich stellte die Diagnose Ikterus catarrhalis, wie er nach Filix-mas-Präparaten zuweilen vorkommen soll (vgl. L. Lewin[2]). Therapie: Karlsbader Mühlbrunen, warme Leibumschläge und Suppendiät.

Am 14. VII. klagte Patientin über noch heftigere Schmerzen in der oberen Bauchgegend. Der Ikterus hat noch mehr zugenommen. Am Abdomen ist jetzt eine deutliche Vergrößerung der Leber nachweisbar. Der Leberrand, Gallenblasen- und Magengegend auf Druck sehr empfindlich. Therapie: Opium-Belladonna-Valleriana.

Am 16. VII. wurde ich zu der bettlägerigen Patientin gerufen; nach Angabe der Umgebung sollte sie in der vorausgegangenen Nacht besinnungslos auf dem Fußboden liegend aufgefunden worden sein. Es bestand völliges Coma, die Respirationsfrequenz war vermehrt. Die Pupillen waren stark erweitert und reagierten nur schwach auf Lichteinfall. Die Pat. machte unter sich. Beim Druck auf die obere Bauchgegend zuckte die comatöse Patientin zusammen. Der Leberrand war auch bei tiefem Eindrücken der Bauchdecken nicht mehr zu palpieren. Die Leberdämpfung war stark verkleinert. Der Puls war regelmäßig und beschleunigt. Mit der Diagnose akute gelbe Leberatrophie wurde die alleinstehende, in Aftermiete wohnende Pat. dem Augustahospital überwiesen. Dort trat am 17. VII. morgens der Exitus letalis ein, ohne daß Patientin das Bewußtsein wiedererlangt hatte. Die im Augustahospital vorgenommene Blutuntersuchung nach Wassermann ergab ein stark positives Resultat (+++).

Sektionsprotokoll (Prof. Dr. R. Österreich).

Ikterische Leiche. Mammae klein.

Peritoneum glatt, glänzend. In der Bauchhöhle kein fremder Inhalt. Appendix: o. B.

Das Zwerchfell steht rechts im III. I.R., links im IV. I.R.

Pleurahöhlen sind leer.

Milz: $15, 8^1/_2, 2^1/_2$ cm, weich. Die Pulpa quillt hervor und ist gelblich-rötlich.

Leber: 24, 19, 5 cm, sehr schlaff, zeigt große gelbe und rote Flecke, außerdem zahlreiche pfirsich- bis apfelgroße Gummata.

Gallenblase: enthält wenig gelbgefärbten Schleim.

---

[1]) Die olivengrüne Färbung bleibt aus wenn der Urin alkalisch ist.

[2]) L. Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1899, S. 622.

Im Duodenum weißgrauer Inhalt ohne Galle. Bei Druck auf die Gallenblase keine Entleerung von Galle in das Duodenum.

Magen- und Darmschleimhaut geschwollen, graugelb, mit einzelnen punktförmigen Blutungen. Im Magen viel grauschwärzlicher Inhalt.

Uterus: 10 cm lang (Collum 4 cm) Collum trichterförmig mit großen Narben. Schleimhaut des Corpus dick, dunkelrot. Im linken Ovarium haselnußgroßer, runder, an der Oberfläche gelegener Körper, auf dem Durchschnitt teils dunkelrot, teils gelblich.

In der Harnblase wenig ikterischer, klarer Urin.

Herz: schlaff. Muskulatur stark trübe, gelblich. Intakte Klappen, glatte Aorta.

Lungen: ikterisch, in den abhängigen Teilen stark blutreich. An der Pleura einzelne Blutungen.

Zungenbasis körnig, am weichen Gaumen Narbenbildungen.

Nieren: groß, schlaff. Oberfläche glatt. Rinde breit und gelb. Marksubstanz blaurot.

Nebenniere und Pankreas: o. B.

Im Darm keine Parasiten. Gehirnbefund negativ.

Pathologisch-anatomische Diagnose: akute gelbe Leberatrophie, Gummata hepatis. Hyperplasia pulpae lienis. Icterus. Fettige Degeneration der Nieren, des Herzens. Corpus luteum im l. Ovarium.

Epikrise: es handelt sich demnach um eine 28 jährige Puella publica, die 2 Tage nach der Einnahme von 20 g Filmaronöl (=0,2 g Filmaron) an Ikterus erkrankte und die nach weiteren 4 Tagen an foudroyant sich entwickelnder akuter gelber Leberatrophie zugrunde gegangen ist. Am Hepar konnte pathologisch-anatomisch außer der Atrophie noch ausgedehnte gummöse Prozesse, außerdem eine Gravidität des 1. Monats nachgewiesen werden.

Es kommen demnach für die Entstehung der akuten Lebererkrankung im vorliegenden Falle drei ursächliche Momente in Frage: 1. die Gravidität, 2. Lues und 3. die Filmaronölintoxikation.

Was zunächst die Gravidität betrifft, so ist seit Frerich bekannt, daß sie ein ausgesprochenes prädisponierendes Moment für die Entstehung der akuten Leberatrophie darstellt. Doch gilt dies nur von einer vorgerückteren Schwangerschaft, besonders vom 4. Monat an. So hat Thierfelder[1]) statistisch nachgewiesen, daß „die Krankheit (die akute Leberatrophie) außer in den ersten 3 Monaten zu jeder Zeit der Gravidität vorkommt, aber in der Mitte derselben am häufigsten ist“. Nur Späth[2]) erwähnt einen Fall aus dem dritten Graviditätsmonat. Es kann demnach kaum einem Zweifel unterliegen, daß in dem in Rede stehenden Falle die Graviditas mens. I. für die Auslösung der schweren Lebererkrankung nicht verantwortlich gemacht werden kann.

Hingegen ist der Zusammenhang zwischen Lues und akuter Leber-

[1]) Thierfelder, ak. Leberatrophie in Ziemssen's Handbuch der spez. Pathol. u. Therap. 8, 1. S. 216.

[2]) Spaeth, cit. nach Thierfelder l. c.



atrophie schon lange bekannt. Es liegen darüber in der Literatur eine ziemlich große Zahl von Beobachtungen vor. Nach der neuesten Zusammenfassung der Literatur durch Fischer[1]) vom Jahre 1908 waren etwa 50 Fälle bekannt, in denen sich diese schwere Lebererkrankung im Anschluß an eine Sekundärlues entwickelt hat. Seitdem sind, neben der von Fischer selbst veröffentlichten Beobachtung, noch einige Fälle publiziert worden, und zwar von Bendig[2]) (sehr stürmisch verlaufende Leberatrophie bei sekundärer Lues), Graef[3]), ein zweiter Fall von Bendig[4]) sowie ein Fall von Umber[5]). In einer Beobachtung von Reichmann[6]) bestand bei dem 17jährigen Mann eine doppelseitige parenchymatöse Keratitis ohne sonstige Anhaltspunkte für Lues. Außerdem hat Schlayer[7]) 4 Fälle von Leberatrophie bei sekundärer Lues beobachtet. Sieht man von dem Reichmannschen Fall ab, dessen luetische Ätiologie nicht ganz sicher erwiesen, so existieren bis jetzt ca. 60 Fälle von akuter gelber Leberatrophie, in denen das Vorhandensein einer luetischen Infektion sicher nachgewiesen werden konnte. Bezüglich der Periode und des Alters der luetischen Infektion haben die bislang vorliegenden Einzelbeobachtungen das Gemeinsame, daß die Lebererkrankung im Sekundärstadium aufgetreten ist. „In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle beginnt die Leberaffektion gleichzeitig mit dem Auftreten der Sekundärsymptome, meistens des Exanthems. Seltener ist es, daß erst während eines Luesrezidivs, mehrere Monate nach der Infektion, die tödliche Lebererkrankung einsetzt". [P. F. Richter[8])]. Nur ausnahmsweise (in 2 unter den 41 von Richter gesammelten Fällen) handelte es sich um eine schon Jahre lang bestehende Syphilis, doch höchstens 2—3 Jahre post infektionem, ohne die geringste Andeutung einer tertiär-luetischen Erkrankung, also im Sekundär- oder höchstens im Latenzstadium der Lues. Auch W. Fischer[9]) hebt das hauptsächliche Auftreten der akuten Leberatrophie zur Zeit der ersten Sekundärerscheinungen oder bei früheren Rezidiven hervor. „Spezifisch syphilitische Veränderungen wurden in dem Organ nicht nachgewiesen" (Fischer, l. c.).

Unser Fall ist demnach auch dadurch bemerkenswert, daß sichere und ausgedehnte tertiär-luetische (gummöse) Prozesse in der atrophischen Leber nachweisbar waren. Soweit ich die Literatur übersehe, ist ein

[1]) Fischer, Berl. klin. Wochenschr. 1908.
[2]) Bendig, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 26, S. 1229.
[3]) Graef, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 44.
[4]) Bendig, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 34.
[5]) Umber, Handb. d. inn. Med. von Mohr-Staehelin 3, 1. 1908.
[6]) Reichmann, Münch. med. Wochenschr.
[7]) Schlayer, briefliche Mitteilung.
[8]) Richter, P. F. Charité-Annalen, 1898. S. 23, 380.
[9]) Fischer, l. c.



ähnlicher Fall noch nicht beschrieben worden. Neumann[1]) führt zwar einen Fall aus der Literatur an, in dem akute gelbe Leberatrophie mit gleichzeitiger syphilitischer Cirrhose aufgetreten sein soll. Doch handelt es sich in dem von Neumann zitierten, von Heschl[2]) beschriebenen Beobachtung ebenfalls um eine reine Leberatrophie, die während des Sekundärstadiums der Lues aufgetreten war. Vom Bestreben geleitet, die nachgewiesene Lues für die degenerativen Prozesse der Leber verantwortlich zu machen, legt nur Heschl dar, daß bei der von Virchow beschriebenen syphilitischen Lebercirrhose die bindegewebigen Schrumpfungsprozesse erst sekundärer Natur seien, denen degenerative Veränderungen vorausgegangen sein müßten. Deshalb sei es nicht schwer, anzunehmen, daß in dem von ihm beschriebenen Fall von reiner Degeneration der Leber das erste Stadium der luetischen Lebercirrhose anzunehmen sei.

Wenn auch der Umstand, daß bislang ein Zusammentreffen von Gummata hepatis und Leberatrophie in der Literatur nicht beschrieben worden ist, die luetische Ätiologie in unserem Falle nicht völlig ausschließt, so muß doch wenigstens zugegeben werden, daß für letztere Annahme nicht ausreichende Anhaltspunkte vorhanden sind. Denn bekanntlich hat man die Entstehung der akuten Leberatrophie bei sekundärer Lues durch die Einwirkung der toxischen Stoffwechselprodukte der Spirochäte pallida erklärt, und zwar aus dem Grunde, weil in mehreren darauf untersuchten Fällen (vgl. Fischer[3]) die eigentlichen Krankheitserreger in dem erkrankten Organ nicht nachgewiesen werden konnten. Eine so starke Entwicklung giftiger Stoffwechselprodukte, die zu einer derartig schweren Lebererkrankung führen könnte, ist aber nur im Sekundärstadium der Lues wahrscheinlich, wo die Spirochäten, in kollossaler Vermehrung begriffen, sich auf den Lymphwegen über den ganzen Körper verbreiten. Dagegen handelt es sich bei der tertiär-luetischen Prozessen weniger um eine Allgemeinerkrankung als vielmehr um eine lokalisierte Spirochätenerkrankung, wo es daher kaum zu einer so ausgedehnten Intoxikation des ganzen Körpers kommen kann.

Die syphilitische Ätiologie der akuten Leberatrophie des in Frage stehenden Falles muß auch um so zweifelhafter erscheinen. als noch ein anderes ursächliches Moment in Betracht zu ziehen ist.

Die unmittelbar im Anschluß an den Gebrauch von 20 g Filmaronöl, eine die übliche Höchstdosis von 10 g um das doppelte überschreitende Menge, sich entwickelnde Leberatrophie scheint zunächst dafür zu sprechen, daß das Wurmmittel die Krankheit ausgelöst hat. Allerdings

[1]) Neumann, Syphilis in Nothnagels Spez. Pathol. u. Ther. **23**, S. 156.
[2]) Heschl, Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1862, Nr. 10.
[3]) Fischer, l. c.



müßte zunächst festgestellt werden, ob eine Filix-mas-Vergiftung eine derartige Leberdegeneration herbeiführen kann. In der Literatur finden sich über diesen Punkt nur ziemlich spärliche Angaben. Lewin[1]) erwähnt als Vergiftungserscheinungen der Filix-mas-Präparate neben schweren Symptomen seitens des Zentralnervensystems Veränderungen des Augenhintergrundes, Nierenschädigungen, Magendarmblutungen und von seiten der Leber nur den Ikterus, den er als katarrhalischen aufgefaßt wissen will. Kobert[2]) führt als Wirkungen des Wurmfarnes auf die Abdominalorgane an: „schwere degenerative Entzündung der Magenschleimhaut, Nierenentzündungen mit Albuminurie und Leberdegeneration sind ebenfalls in einzelnen Fällen durch das Filixextrakt herbeigeführt worden. Doch ist zu berücksichtigen, daß die Leberdegeneration, unter der wohl die bekannten degenerativen Veränderungen (albuminöse Trübung, Verfettung) der parenchymatösen Organe bei entzündlichen Prozessen zu verstehen ist, nicht mit der Leberatrophie verwechselt werden darf. Auch Sidler-Haguenin[3]) und Rost[4]) in ihren zusammenfassenden Darstellungen über Filixmasvergiftungen erwähnen nichts von einer Leberatrophie als Intoxikationsfolgen. Nur Sternberg[5]) bemerkt nebenbei, daß die akute Leberatrophie nach Phosphor-, Pilz- und Filixmasvergiftungen beobachtet worden ist, ohne jedoch nähere Mitteilungen darüber zu machen, worauf sich diese Behauptung stützt. Auf eine dahingehende Anfrage meinerseits erwiderte Sternberg[6]): „Die Angabe über den Befund bei Filixmasvergiftungen stützt sich auf eine Beobachtung, die ich vor vielen Jahren als Assistent Hofrat Paltaufs im Rudolfspital in Wien gemacht habe. An die Details des Falles kann ich mich natürlich nicht mehr errinnern, weiß nur, daß es sich um einen Todesfall handelte, der im Anschluß an eine gewöhnliche therapeutische Gabe von Filixmas aufgetreten ist. Ich besitze noch histologische Präparate dieses Falles ..., das schwere, vom Zentrum der Leberläppchen ausgehende Nekrosen, ganz wie bei akuter Atrophie, zeigt“. Der Freundlichkeit des Herrn Prof. Dr. G. Singer, jetzigen Leiters der I. med. Abteilung des Rudolfspitals in Wien, verdanke ich nähere Einzelheiten über diesen Fall. Leider konnte mir nur ein kurzer Auszug aus der Krankengeschichte zu Verfügung gestellt werden. Danach handelte es sich um die 28 jährige Maria Schn., die am 9. VIII. 1900 in das dortige Spital wegen Tänia aufgenommen wurde. Nach gewöhnlicher Vorkur erhielt sie Cort. Pun. Granat. 40,0/200 als

[1]) Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel, l. c.
[2]) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen 1906, S. 571.
[3]) Sidler-Haguenin, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1898, Nr. 17.
[4]) Rost, Artikel Farnwurzel in Eulenburgs Encyklop. Jahrb. N. F. 2.
[5]) Sternberg, in Aschoffs Lehrb. der allg. Pathol. u. pathol. Anat. 2, S. 964.
[6]) Sternberg, briefliche Mitteilung.



Dekokt und 4 Kapseln (Dosis?) Filixextrakt. Nach der Kur kollabierte Patientin, wurde in den nächsten Tagen subikterisch und starb am 18. VIII. unter äußerster Schwäche und Delirien. Die Obduktion bestätigte die klinische Diagnose: Atrophia hepatis.

Trotzdem im letzteren Krankheitsfalle neben Filixmas noch ein zweites Bandwurmmittel, nämlich die Granatwurzelrinde zur Anwendung gekommen war, wurde die Leberschädigung sowohl von Sternberg als auch von Paltauf nur auf die Farnwurzel zurückgeführt. Anscheinend ist dies auch mit Recht erfolgt. Denn die Granatwurzelrinde ist in der verabreichten Dosis ein für Warmblüter ziemlich unschädliches Mittel. Von ihm sind auch verhältnismäßig wenig unangemeine und schädliche Nebenwirkungen bisher bekannt geworden (vgl. Lewin[1]).

Aber selbst wenn die Granatwurzelrinde an dem letalen Ausgange im Sternberg-Paltaufschen Falle mitbeteiligt gewesen ist, so geht doch zumindestens aus dieser Beobachtung hervor, daß die Wurmmittel Cortex Granat. und Filixmasfarn eine so schwere Lebererkrankung verursachen können. Mit Rücksicht hierauf ist es wohl als ziemlich wahrscheinlich anzunehmen, daß in unserer Beobachtung die akute gelbe Leberatrophie durch das die therapeutische Dosis um das Doppelte überschreitende Filmaron verursacht worden ist. Dagegen dürfte die tertiäre Lues der Leber nur höchstens als prädisponierendes Moment für die Auslösung der Erkrankung in Betracht kommen.

Zum Schluß möchte ich noch bemerken, daß der von mir mitgeteilte Fall wohl die Einführung des Rezepturzwanges für alle Bandwurmmittel, einschließlich des Filmaronöls dringend erforderlich macht.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein Fall von Leberatrophie beschrieben, der wenige Tage nach Einnahme von 20 g Filmaronöl fondroyant sich entwickelte und sehr rasch zum Tode führte. Trotzdem bei der Obduktion in der Leber außer der Atrophie noch Gummata nachweisbar waren, wird die Erkrankung doch auf die Filixmasvergiftung zurückgeführt und die tertiäre Lues nur als prädisponierendes Moment angesehen.

2. Es wird eine neue Reaktion zum Nachweis von Bilirubin im Urin beschrieben, und zwar mittels Sol. Kal. ferricyanati.

[1]) Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel, l. c. S. 625.



(Aus dem St. Krankenhaus I Hannover [Direktor Geh.-Rat Prof. Dr. Reinhold].)

Über die Bedeutung komplementbindender Antikörper bei Lungentuberkulose.

Von

Dr. E. Wetzel.

Als Zeichen der Abwehrbestrebungen der Infektion gegenüber findet man oft im Blute der an Lungentuberkulose Erkrankten Antikörper verschiedener Art, deren biologische Stellung bei dem Kampfe des Organismus gegen die von den Tuberkelbacillen produzierten Toxine bis jetzt zum Teil noch recht unklar ist. In den beifolgenden Ausführungen soll ein Beitrag gegeben werden zur Kenntnis des Auftretens und der klinischen Bedeutung des komplement ablenkenden Antikörpers, der unter gewissen Bedingungen im Blute von an Tuberkulose erkrankten Menschen und Tieren gefunden werden kann.

Wenn ein Organismus an Tuberkulose erkrankt, so können, wie schon eben erwähnt wurde, als Zeichen der Reaktion der Gewebe, der Körpersäfte und des Blutes auf die von den Tuberkelbacillen produzierten Gifte, bzw. die durch zerfallende Bakterien freiwerdenden Gifte in dem Blute desselben mannigfache Antikörper auftreten, von denen wir einige mit Hilfe der uns zu Gebote stehenden serologischen Mittel nachweisen können. Zu diesen Letzteren gehören die 1898 von Arloing und Courmont zuerst nachgewiesenen Agglutinine, die Präcipitine, die Bakteriolysine und schließlich der oder die komplementablenkenden Antikörper, die 1903 von Bordet und Gengou mit Sicherheit beim Meerschweinchen festgestellt wurden. Während nun die Erstgenannten verhältnismäßig wenig beachtet wurden und in ihrem Auftreten sehr inkonstant sind, existiert über die komplementablenkenden Antikörper eine umfangreichere Literatur. Das ist wohl einmal darauf zurückzuführen, daß die Untersuchungen, die sich mit diesen Antikörpern befassen, einerseits in die Zeit fallen, in der die Neuheit des Phänomens der Komplementablenkungsreaktion einen starken Anreiz bildete, andererseits aber auch die Ansichten über das Wesen und vor allem die Bedeutung solcher Amboceptoren im allgemeinen und dieses komplementablenkenden Körpers im Besonderen bedeutend sichere Grundlagen zu haben schienen, als sie ihnen heute



zuerkannt werden können, und infolgedessen auch die Versuchsresultate viel schneller zum Aufbau großer hypothetischer Schlußfolgerungen verwandt wurden, als dies heute wohl der Fall sein würde. Während damals, d. h. vor etwa 15 Jahren sofort auf die Anwesenheit dieser komplementablenkenden Antikörper hin beispielsweise weitgehende Hypothesen über die Tuberkulinwirkung bei Tuberkulösen ausgearbeitet wurden, können heute schon Zweifel an dem tatsächlichen Vorhandensein solcher Antikörper auch dann eintreten, wenn die Komplementablenkungsreaktion positiv ausfällt, nachdem sich im Laufe der Zeit so manche Fehlerquelle herausgestellt hat, die dem Ablauf der komplementablenkenden Reaktion eine täuschende Wendung geben kann. Und mit Recht ist man bei der Deutung ausbleibender oder eintretender Komplementablenkung vorsichtiger geworden, nachdem man erkannt hatte, daß die Amboceptorhypothese zwar theoretisch recht einfach und aussichtsreich schien, daß aber praktisch die Verhältnisse beim Zusammentreten der dabei benötigten kristalloiden und kolloiden Körper äußerst kompliziert liegen, daß schon geringe Änderungen in der Reaktion, im Mengenverhältnis oder dem physikalisch-chemischen Zustand genügen, um die Resultate in einer Weise zu beeinflussen, daß die daraus auf das Vorhandensein eines komplementablenkenden Antikörpers überhaupt, oder gar die quantitativen Verhältnisse dabei gezogenen Schlüsse zu offenbaren Trugschlüssen werden können. Einen beweiskräftigen Beitrag zur Darlegung der Schwierigkeiten, die beim Ablauf dieser Reaktion auftreten können, liefern die vom rein chemischen Standpunkte angestellten interessanten Versuche von Seligmann. Es stellte sich dabei heraus, daß nicht nur Zusätze zum hämolytischen System, die einen Niederschlag bewirkten, wie kolloidale Eisenhydroxydlösung oder ein Gemenge von Calciumchlorid und Soda, sondern auch solche Zusätze, die keinerlei sichtbare Änderung des physikalisch-chemischen Zustandes hervorriefen wie Mastixemulsion, Schellack und Gelatine, Gelatine und Formalin usw. eine Fixation des Komplements hervorriefen, das dadurch also dem hämolytischen System entzogen wurde. Dadurch wurde nach Ansicht des Verfassers eindeutig bewiesen, daß nicht sowohl die molekulare Zusammensetzung, als vielmehr die Änderung des molekularen Zustandes der betreffenden Kolloide, der eben durch die angegebenen Zusätze bewirkt wird, das Verschwinden d. h. das Gebundenwerden von Komplement verursacht. Wurden durch solche Feststellungen einerseits die Ergebnisse mancher früheren Untersuchung in ihrem Werte beeinträchtigt, so kam andrerseits noch die Tatsache hinzu, daß in dem zum Nachweis des komplementbindenden Antikörpers nötigen Gemenge von hämolytischem System, Serum und Tuberkulin bzw. Tuberkelbacillenpräparat, besonders das Letztere sich als ein Faktor herausstellte, der ähnlich den eben erwähnten



Zusätzen unabhängig von allen anderen Bedingungen eine Komplementablenkung hervorrufen konnte, gleichbedeutend mit Hemmung bis vollkommenem Ausbleiben der Hämolyse. Gerade diese Tatsache war es, welche den Wert vieler früheren Experimente in Zweifel stellte, und die Gültigkeit darauf aufgebauter Hypothesen beträchtlich herabminderte, wenn nicht aufhob.

Wenn man nun aber auch durch die eben angeführten Schwierigkeiten dazu angehalten werden muß, in der Versuchsanordnung, wie vor allem in der Deutung der Versuchsergebnisse besondere Vorsicht walten zu lassen, so darf man doch wieder nicht soweit gehen, der Komplementablenkungsreaktion in ihrer Anwendung für die Tuberkulose jede Bedeutung abzusprechen, bietet sie doch auch unter Berücksichtigung der oben erwähnten Punkte noch genügend Interessantes, wenn auch ihre praktische Bedeutung keineswegs überschätzt werden darf, und auch hier noch streng unterschieden werden muß zwischen Reagenzglasergebnissen und experimentellen sonstigen Erfahrungen an Menschen und Tieren.

Überblicken wir kurz die Versuchsergebnisse an Mensch und Tier, die bei Anwendung dieser Reaktion erhalten wurden, so interessieren unter anderen besonders die Angaben Citrons. Er untersuchte das Blutserum von 21 Tuberkulösen; davon waren 14 einer Injektionskur mit Tuberkelbacillenpräparaten unterworfen worden. Von diesen 14 Injizierten erhielt er in 8 Fällen Komplementablenkung, von den 9 Fällen, die nicht mit Tuberkelbacillenpräparaten behandelt waren, dagegen nur in 2 Fällen. Er stellte dabei noch fest, daß von den 6 Fällen der ersten Gattung, die keine Komplementablenkung aufwiesen, 5 auf die Injektion mit Tuberkulin, bzw.Bacillenemulsion mit einer Reaktion antworteten, während bei den 8 Fällen mit positiver Komplementablenkung in 6 Fällen keine Reaktion auftrat. Aus diesen Ergebnissen glaubt er schließen zu können, einmal, daß durch das sog. Antituberkulin in Zweifelsfällen die Diagnose gestützt werden könne, dann aber auch, das sich bei systematisch mit Tuberkulin gespritzten Patienten, die im Laufe der Kur ihre anfängliche Reaktionsfähigkeit verlieren, sich fast regelmäßig Antituberkulin im Serum findet, und daß es schließlich fast immer fehlt in den Fällen, in denen die Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin erhalten bleibt. Daraus sei auch der Schluß zu ziehen, daß größere Mengen von Antituberkulin im Serum die Reaktionsfähigkeit gegen die Tuberkulininjektion aufhöben. Das Tuberkulin müsse demnach, um zur Wirkung zu kommen, in das tuberkulöse Gewebe gelangen. Diesen Schlußfolgerungen ist entgegenzuhalten, daß abgesehen von der wohl etwas geringen Anzahl der zum Beweise dienenden Fälle, doch die Verhältnisse nicht so klar liegen, wie es auf den ersten Blick den Anschein haben könnte. Abgesehen davon, daß uns der Reagenzglas-



versuch über die quantitativen Verhältnisse des in Frage stehenden Antikörpers besonders unter Berücksichtigung der eigenhemmenden Kraft des Tuberkulins nur doch recht grobe Anhaltspunkte gibt, ist andrerseits der Begriff der Reaktion auf die Injektion von Tuberkelbacillen oder ihren Derivaten ein äußerst weit gefaßter und zugleich doch in Grenzfällen nur sehr schwer faßbar, denn neben den gut markierten Reaktionen, die sich durch mehr oder weniger hohes Fieber, schlechtes Allgemeinbefinden, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Schweiße, sowie durch die Lokal- und Herdreaktion deutlich abgrenzen lassen, gibt es in absteigender Folge eine Reihe von kleineren Reaktionen, von Teilreaktionen, bis hinab zu denjenigen, deren wir uns in der Therapie zu bedienen suchen, den Reaktionen, die unterhalb der Schwelle unseres Feststellungsvermögens verlaufen und nur noch durch den kurativen Erfolg ihr Vorhandensein beweisen. Es ist dies ein bei der Beurteilung der angeführten Versuchsergebnisse sehr wichtiger Punkt, auf den auch Litzner in anderem Zusammenhang mit Recht besonders aufmerksam macht. Er weist in seinen Ausführungen daraufhin, daß es einerseits Pseudoreaktionen gibt, besonders bei weiblichen Personen mit labilem Nervensystem, daß andrerseits aber auch Lungenherdreaktionen vorkommen ohne jede Temperatursteigerung und wie ich noch hinzufügen möchte, überhaupt ohne jede auch nur durch subjektive Symptome wie schlechteres Allgemeinbefinden, Gliederschmerzen oder Appetitmangel, wahrnehmbare Allgemeinreaktion, und betont zugleich die Schwierigkeit des Nachweises solcher oft nur sehr geringfügigen Herdreaktionen. Ferner weist er darauf hin, daß andrerseits wieder jede Reaktion fehlen kann bei Kachektischen, sowie in der Rekonvalescenz nach Masern, Keuchhusten und Typhus. Diese letztere Beobachtung ist außerordentlich interessant, weil sie einen Einblick darein gibt, wie sehr verwickelt die Verhältnisse sind, die sich bei der Entwicklung einer ganz spezifischen Immunität wie nach Masern, Typhus im Organismus abspielen insbesondere im Hinblick darauf, daß auch ganz heterogene Antigene wie das Tuberkulin dadurch in seiner ursprünglichen Wirkungskraft so beeinflußt werden, daß die mit Temperatursteigerung verbundene Reaktion, die es sonst bei einem Tuberkulösen hervorrufen würde, ausbleibt, ein Phänomen, daß in diesem Falle jedenfalls nicht ohne Weiteres bezogen werden kann auf die Anwesenheit von Antituberkulin, das es hinderte, in die tuberkulösen Herde zu gelangen und dort zur Entfaltung seiner Wirkung zu kommen. Zu dieser Schwierigkeit bei der Fixierung des Begriffes der Reaktion kommt nun weiter noch hinzu, daß die Reaktionsfähigkeit des Organismus auf die einzelnen Tuberkelbacillenpräparate im Verlauf der tuberkulösen Erkrankung ein äußerst wechselnder ist, ein Umstand, der dem Praktiker besonders bei Injektionskuren wegen seiner Unberechenbar-



keit ebenso unangenehm ist, wie er den Theoretiker mahnen muß, sich nur mit großer Vorsicht der Reaktion als Hilfsmittel zur Erforschung unklarer Erscheinungen zu bedienen. Denn das Auftreten von Reaktionen ist abgesehen von den obenerwähnten noch von den verschiedenartigsten anderen Faktoren abhängig. Um nur die Wichtigsten hier zu erwähnen, kommt hierbei in Betracht, einmal das gewählte Tuberkelbacillenpräparat an sich, insofern als bei den einzelnen Formen der tuberkulösen Lungenerkrankung, und auch hier wieder bei den einzelnen Individuen verschieden, eine ganz differente Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Präparaten besteht. Es kommt weiter in Betracht die Anfangsdosis, der zeitliche Abstand dieser Dosis von der folgenden Injektion, der Unterschied in der Größe der beiden Dosen, sowie die absolute Größe der Dosen an sich und ihre Konzentration; ferner kann die Reaktion verschieden ausfallen, je nach der klinisch-anatomischen Art des Prozesses, nach der Ausdehnung desselben und dem allgemeinen Kräftezustand des Erkrankten. Schließlich aber hängt das Auftreten einer deutlich erkennbaren Reaktion noch sehr wesentlich von Imponderabilien ab, die man einstweilen wohl ebensosehr als durch Änderungen im Zustande der Körpersäfte bedingt ansehen muß, wie durch Änderungen in der Reaktionsfähigkeit der fixen Zellen, um es ganz allgemein auszudrücken. Hält man sich in dieser Weise die Kompliziertheit dieser Vorgänge vor Augen, so ist es wohl recht einleuchtend, daß die Angabe positive oder negative Reaktion ohne genauere Präcisierung nicht verwendet werden darf, um gesetzmäßige Beziehungen festzustellen zwischen Reaktion und komplementablenkendem Antikörper. Mindestens müßte dabei gegeben werden die oft recht schwierige Klassifizierung des tuberkulösen Prozesses nach den heutigen klinisch-anatomischen Gesichtspunkten, die Ausdehnung der Erkrankung neben langgeführten Temperaturkurven, der Kräftezustand und dazu bei gespritzten Fällen die Angabe der oben erwähnten differenzierend wirkenden Daten, denn nur so könnte man zu einem wenigstens einigermaßen abschätzbaren Bild des Einzelfalls gelangen. Ganz besonders wünschenswert wären dabei auch fortlaufende Untersuchungen des Gehalts des Serums an komplementbindenden Körpern, da nur so kleinere Schwankungen festgestellt werden könnten, zum mindesten aber müßte gleich beim Beginn einer Injektionskur der Gehalt des Blutes an komplementbindenden Körpern festgestellt werden, soweit die äußeren Verhältnisse es zulassen.

Wie schon oben erwähnt, nehmen Citron und ebenso Wassermann und Bruck an, daß die Gründe für das wechselnde Auftreten von Reaktionen auf die Injektion von Bacillenpräparaten darin zu suchen seien, ob das Tuberkulin auf das tuberkulöse Gewebe einwirken könne oder nicht. In diesem werde, solange es überhaupt noch reaktionsfähig

sei, das Antituberkulin gebildet, das die Überempfindlichkeit des tuberkulösen Gewebes bedinge und das beim Zusammentreffen mit dem Tuberkulin die Reaktion hervorrufe. Ihren Ansichten sowie den Ergebnissen ihrer diesbezüglichen Experimente, wurde von Weil und Nakayama widersprochen, die auf Grund eigener Versuchsresultate zu anderer Auffassung kamen. Sie fanden, daß beim Komplementablenkungsversuch Alttuberkulin in Menge von 0,1 ccm allein, d. h. ohne Zusatz von tuberkulösem Gewebe noch in geringem Grade die Hämolyse hemmte, 0,2 und 0,5 ccm aber schon komplett hemmten; weiter hemmte bei Versuchen, die sie mit einem eigenen Bakterienextrakt anstellten, dieser allein schon bei einer Verdünnung von 0,05 ccm. Dabei wurde von den Verfassern auch festgestellt, daß der Glyceringehalt des Alttuberkulins bei dieser Komplementablenkung nicht als wesentlicher Faktor in Betracht kam. Ferner fanden sie bei Kontrollversuchen, daß auch schon durch Zusatz von 0,05 ccm Gewebsextrakt zum hämolytischen System, also ohne Tuberkulinzusatz eine Hemmung der Hämolyse bewirkt wurde. Sie ziehen deshalb die Schlußfolgerung, daß durch die Wassermann-Bruckschen Experimente der Nachweis von Antituberkulin im Gewebe nicht gelungen sei und nehmen an, daß dabei der Effekt einer Summation des im Gewebe vorhandenen und des zugesetzten Tuberkulins vorliege. Interessant ist bei diesen Versuchen die für eine Beurteilung der Versuchsergebnisse so wichtige Verschiedenheit in der komplementablenkenden Kraft des Alttuberkulins, die auch Wassermann und Bruck in ihrer Entgegnung auf die Ausführungen von Weil und Nakayama hervorheben und die auch mir bei Anstellung meiner eigenen Versuchsreihen sich sehr unangenehm bemerkbar machte. Eine solche Eigenhemmung tritt meist bei einer Verdünnung auf, die um 0,1 ccm der Stammlösung schwankt; sie kann aber in einzelnen Fällen schon bei beträchtlich stärkeren Verdünnungen auftreten und ist teilweise noch bei einer Verdünnung auf 0,005 ccm nachweisbar, wie in den Versuchen von Morgenroth und Rabinowitsch, d. h. in Verdünnungen, die zu Kontrollproben mit ganz beträchtlichen Tuberkulinverdünnungen, in diesem Falle des Summationseffekts wegen mit einer Verdünnung von ca. 0,002 zwingen würde. Auch diese Autoren konnten in tuberkulösem Gewebe keine Antikörper feststellen. Im übrigen fanden sie in gleicher Weise wie Weil und Nakayama, daß schon 0,05—0,001 ccm Lungenextrakt auch ohne Tuberkulinzusatz schon eine Hemmung der Hämolyse bewirkte und daß auffallenderweise Extrakt aus normaler Lunge an und für sich noch stärker hemmte als ein solcher aus tuberkulöser Lunge. Ebenso hemmte Extrakt aus normaler Milz stärker als solcher aus tuberkulöser Milz. Ferner arbeiteten die Verfasser mit einem System bestehend aus Höchster Tuberkuloseantiserum, Bacillenemulsion oder



Alttuberkulin und hämolytischem System. Diese Versuche ergaben nicht unerhebliche Ablenkung bei Zusatz von Bacillenemulsion, dagegen nur geringe bei Verwendung von Alttuberkulin. Dabei hemmte Bacillenemulsion in einer Verdünnung von 0,1 ccm allein noch nicht, während 0,05 Alttuberkulin allein schon hemmte. Sie nehmen an, daß nicht das Tuberkulin bei diesen Versuchen im tuberkulösen Herd das wirksame Agens sei, sondern der Tuberkelbacillus und so könnte deshalb theoretisch auch Antikörper und Antigen nebeneinander in demselben vorhanden sein, eine Annahme, die Weil und Nakayama abgelehnt hatten. Aus 4 weiteren von Morgenroth und Rabinowitsch untersuchten Fällen von Lungentuberkulose, von denen drei mit 4 bzw. 7, bzw. 38 Injektionen von Bacillenemulsion und der vierte mit 10 Injektionen von Alttuberkulin behandelt worden waren, geht mit großer Deutlichkeit die Inkonstanz des Auftretens der komplementablenkenden Körper im Serum hervor, da in keinem Falle die Hämolyse gehemmt wurde, gegenüber einer Komplementablenkung von 50% in den Citronschen Versuchen. Was überhaupt die Häufigkeit des Auftretens dieser komplementablenkenden Körper betrifft, so finden sich in der Literatur darüber außer den schon erwähnten noch verschiedene Angaben über Tierversuche und Untersuchungen am Menschen, die teilweise recht beträchtlich voneinander abweichen. Die komplementbindenden Amboceptoren wurden dabei mittels verschiedener Methodik erzeugt beim Pferd, Rind sowie bei Kaninchen und Meerschweinchen. Es wurde die Anregung zur Bildung dieser Antikörper gegeben durch Injektion von in Alkohol getöteten Tuberkelbacillen, von Bacillenemulsion und verschiedenen Tuberkulinarten. Dabei war die Feststellung der Tatsache von Wichtigkeit, daß sowohl bei tuberkulösen nicht injizierten Meerschweinchen, wie bei tuberkulösen Kaninchen, ebenso auch, wenn gesunde Meerschweinschen und Kaninchen mit Bacillenpräparaten behandelt worden waren, nie Komplementablenkung beobachtet wurde. Wurden aber tuberkulöse, mit dem Typus humanus infizierte Meerschweinchen mit Bacillenemulsion gespritzt, so zeigten sie alle durch Komplementablenkung das Vorhandensein von Antikörpern im Blutserum an. Es mußten also offenbar zwei Bedingungen erfüllt werden, um einen Antikörpernachweis im positiven Sinne zu gestatten; es mußte einmal das Tier tuberkulöse Herde im Körper aufweisen und außerdem noch eine durch Injektion verschärfte Tuberkulinwirkung statthaben; es genügte also auch nicht die Einwirkung von Tuberkulin resp. Tuberkelbacillenpräparaten, um denselben zur Antikörperproduktion in diesem Sinne anzuregen, wenn nicht schon ein tuberkulöser Herd im Körper des Meerschweinchens vorhanden war. Dagegen waren die Ergebnisse an ebenso behandelten Kaninchen verschieden. Während Schürer positive Resultate erhielt, konnten



Christian und Rosenblat keine Komplementablenkung feststellen. Betreffs der Meerschweinchenversuche ist noch zu bemerken, daß das Vorhandensein dieser komplemnetablenkenden Antikörper nicht notwendigerweise ein prognostisch günstig zu bewertendes Zeichen bedeutete, denn diejenigen Tiere, die eine kräftige Komplementablenkung aufwiesen, gingen teilweise vor den nicht injizierten Kontrolltieren ein. Abweichend von den oben angeführten Resultaten sind die Angaben Möllers, der 1912 in Rom ausführte, daß sich auch im Serum von nicht tuberkulösen Versuchstieren durch mehrfache Injektionen von Tuberkelbacillen oder ihren Derivaten komplementbindende Antikörper erzeugen lassen, und zwar am schwächsten durch Kulturflüssigkeitspräparate und am stärksten durch abgetötete Vollbakterien.

Die Verhältnisse betreffs des Vorhandenseins dieser Antikörper beim Menschen liegen ähnlich wie beim Tiere. Auch hier sind zunächst zu trennen Ergebnisse, die gewonnen wurden bei Individuen, die an Tuberkulose erkrankt oder davon gänzlich frei sind, und im ersten Falle wieder Kranke, die mit Bacillenpräparaten behandelt wurden und Unbehandelte. Nach den Angaben von Möllers finden sich im Serum von vollkommen tuberkulosefreien Menschen keine Antikörper gegen Tuberkulin. In gleicher Weise stellte Cohn in 10 Fällen und Engel und Bauer bei nicht tuberkulösen Kindern fest, daß nie spontan komplementbindende Antikörper im Blutserum auftraten. Des Weiteren fanden Letztere bei an Tuberkulose erkrankten nicht injizierten Kindern auch nie spontan diese Antikörper im Blut, also dieselben Verhältnisse wie beim tuberkulösen Meerschweinchen und Kaninchen. Im Gegensatz zu dieser Klasse treten diese Antikörper nach den Feststellungen von Möllers bei tuberkulösen nicht injizierten Kranken in einem Verhältnis von 6—8% auf, während Dudgeon, Meck und Weir noch bedeutend höhere Prozentsätze fanden, die bei 102 nicht injizierten Tuberkulösen in 86 Fällen Komplementablenkung feststellten und bei 19 ausgeheilten bzw. latenten Tuberkulosen in 14 Fällen; indessen ist es fraglich, ob nicht technische Einflüsse hier in dem Sinne mitgewirkt haben, daß die letztgenannten Autoren so auffallend hohe Prozentzahlen positiver Komplementablenkung angeben. Höher sind übrigens auch die positiven Fälle bei Cohn, der bei 53 Fällen des II. und III. Stadiums 28% positiv fand, dagegen allerdings wieder 14 geschlossene Fälle des I. Stadiums ohne Komplementablenkung. Auch hier zeigte sich ebenso wie im Tierversuch keine Übereinstimmung zwischen positiver Komplementablenkung und Krankheitszustand im Sinne einer günstigen Prognose, denn unter den 28% positiver Fälle waren besonders zahlreich stark progrediente Formen mit ausgesprochen toxischem Allgemeineindruck.

Als letzte Klasse sind schließlich noch zu erwähnen Tuberkulöse.

die mit Tuberkelbacillenpräparaten behandelt wurden. Auch hier sind die Angaben über den Ausfall der Komplementablenkungsreaktion sehr different. Engel und Bauer fanden bei allen mit Bacillenpräparaten behandelten Kindern Komplementablenkung, die dabei der Höhe der Injektionsdosis parallel lief und nach dem Aussetzen wieder absank. Sie gingen bei ihren Versuchen so vor, daß sie nicht die geringste Serumdosis feststellten, die bei Bacillenemulsionszusatz noch hemmte, sondern bei 0,2 ccm Serum die geringste Antigenmenge, die noch vollkommen hemmte. Bei fast allen Kindern wurde so schon eine Hemmung bei Zusatz von 0,001 ccm Tuberkulin erzielt, bei einzelnen noch mit größerer Verdünnung, bei anderen dagegen erst bei 0,01 ccm Tuberkulin, also auch da noch in recht schwacher Konzentration; dabei hemmte 0,1 ccm Tuberkulin ohne Serumzusatz gewöhnlich schon nicht mehr. Ebenso erhielten Dudgeon, Meck und Weir in 10 von 10 Fällen positive Resultate, während Lüdke nur in 17 von 31 Fällen Komplementablenkung feststellte und Möllers angibt, daß im Lauf der Behandlung mit Tuberkulinen meist Antikörper entstehen, in gleicher Weise bei Injektion abgetöteter Vollbakterien.

Was nun den Verlauf der Antikörperproduktion betrifft, so weichen die einzelnen Angaben teilweise stark voneinander ab. So fand Möllers, daß erst relativ hohe Dosen zur Erzeugung von Antikörpern geeignet waren, während Engel und Bauer an tuberkulösen Kindern feststellten, daß die Höhe des Antikörpergehalts der Höhe der Injektionsdosis parallel lief und nach dem Aussetzen wieder absank. In gleicher Weise geben Dudgeon, Meck und Weir an, daß nach Behandlung mit TR der Komplementablenkungstiter proportional der Injektionsdosis gewesen sei. Daß der Antikörpergehalt nur kurze Zeit nach der Injektion fortbestehe, wurde von Lüdke festgestellt. Dagegen fand Citron eine starke Hemmung der Hämolyse noch fast 4 Monate nach der letzten Injektion von Alttuberkulin, ferner stellte er deutlichen Antikörpergehalt schon bei mittleren Dosen von Bacillenpräparaten fest. Es scheint danach aus diesen widersprechenden Versuchsergebnissen hervorzugehen, daß sowohl das Entstehen dieser Antikörper, wie der Verlauf und die Dauer ihrer Bildung je nach dem zu Grunde liegenden Material größeren Schwankungen unterworfen sein kann. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Feststellung von Bauer und anderen, daß die Tuberkuline einerseits gemeinsame Antigengruppen besitzen, andererseits aber außerdem noch jedes von ihnen seinen speziellen Antigencharakter hat. So gab ein mit Kochschem Alttuberkulin injizierter Fall eine komplette Komplementablenkung bis zu einer Verdünnung von 0,01 ccm mit Alttuberkulin als Antigen, während er bei Bacillenemulsion nur bis zu einer Verdünnung von 0,05 ccm hemmte, und andrerseits hemmte ein mit

Bacillenemulsion vorbehandelter Fall nur bei einem Zusatz von 0,5 ccm Alttuberkulin, während in demselben Fall schon bei einem Zusatz von 0,1 Bacillenemulsion Hemmung der Hämolyse eintrat. Es ist übrigens bemerkenswert, daß die Bacillenemulsion als Antigen für diese Versuche in größeren (Mengen angewandt werden muß als das Alttuberkulin, womit ihre reaktionserzeugende Wirkung in starkem Gegensatz steht, da sie besonders in höheren Dosen viel leichter starke Reaktionen, vor allem auch Lokalreaktionen hervorruft, als z. B. albumosenfreies Tuberkulin. Diese gewisse Spezifität dieser Antikörper wurde auch von Möllers konstatiert, der ebenfalls die obenerwähnten Unterschiede hinsichtlich der Wirkungsart der verschiedenen Tuberkelbacillenpräparate feststellte. In diesem Zusammenhang ist auch die Angabe von Gengou recht interessant, daß die Antikörper, die ein Meerschweinchen gegen bestimmte säurefeste Bacillen bildet, gegenüber zahlreichen anderen Angehörigen dieser Gruppe ebenfalls eine gewisse Wirksamkeit zeigen, woraus ebenfalls hervorgeht, daß auch hier eine Gruppenreaktion vorliegt mit besonderer Affinität zu dem die Reaktion erzeugenden Stamm.

Was schließlich die prognostische Bedeutung des Auftretens von komplementablenkenden Antikörpern betrifft, so ist dieselbe nicht sehr hoch zu bewerten. Wenn auch Engel und Bauer angeben, daß die Kinder mit reichlichem Antikörpergehalt gutes Gedeihen zeigten, so steht doch die Mehrzahl der Autoren auf dem Standpunkt, daß Antikörpergehalt und Prognose in kein Abhängigkeitsverhältnis gesetzt werden dürfen. So fand Schürer im Tierversuch, daß beim Kaninchen die zu erzielende Immunität dem Antikörpergehalt keineswegs parallel ging und auch nach Möllers Ansicht beweist diese Reaktion nur eine spezifische Veränderung, der keine größere Bedeutung beizulegen ist. Im Gegenteil verlaufen sogar die Antikörperkurve und die Kurve günstiger Prognose oft divergent, wie dies Dudgeon, Meck und Weir feststellten, die bei einer Besserung der Erkrankung manchmal eine Abschwächung der Reaktion eintreten sahen, ebenso Christian und Rosenblat, sowie Cohn, deren Fälle im Gegenteil oft bei sehr stark toxischer Form und in progredientem Stadium der Erkrankung hohen Antikörpergehalt des Blutserums aufwiesen.

Was nun die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen anbetrifft, so seien sie im Folgenden in Kürze aufgeführt. Leider war es aus äußeren Gründen unmöglich, fortlaufende Blutuntersuchungen vorzunehmen, so daß mir in dieser Hinsicht keine eigenen Erfahrungen zu Gebote stehen und andererseits verbietet die Raumknappheit die ausführlichere Detaillierung des Einzelfalles, wie sie zur genaueren Orientierung wünschenswert wäre; indessen glaube ich, daß mit Hilfe der beigefügten Tabellen wenigstens ein allgemein orientierendes Überblicksbild



über die einzelnen Fälle gegeben wird. Es wurden untersucht nur Kranke mit sicher festgestellter Lungentuberkulose. Die Probeinjektion zur Feststellung des Vorhandenseins einer Reaktion wurde angestellt einige Tage vor Entnahme des Blutes aus der Cubitalvene. Als Antigen wurde verwandt albumosenfreies Tuberkulin, mit dem auch neben Bacillenemulsion die Injektionskuren durchgeführt wurden. Im übrigen war die Versuchsanordnung so, daß konstant 0,2 ccm Serum mit fallenden Verdünnungen von albumosenfreiem Tuberkulin, sowie dem aus Meerschweinchenkomplement, Kaninchenbluthämolysin und Hammelblutkörperchen bestehenden hämolytischen System (je 0,5 ccm) gemengt und bei 37° behandelt wurden. Dabei wurde die Mischung von Tuberkulin, Serum und Complement zunächst $^1/_2$ Std. allein im Wasserbad belassen, worauf Hämolysin und Blutkörperchen beigefügt wurden. Die Kontrollen wurden angesetzt mit 0,4 ccm Serum und 1 ccm einer Verdünnung 1 : 10 von albumosenfreiem Tuberkulin, während die geringste Tuberkulinverdünnung des Hauptversuchs 1 : 20 betrug. Dabei sei hier kurz erwähnt, daß auch mir die großen zeitlichen Differenzen auffielen, die bei der Lösung der Tuberkulinkontrolle beobachtet wurden, so daß auch in meinen Versuchen die eigenhemmende Kraft des Tuberkulins eine äußerst wechselnde Größe darstellte. Es wurden untersucht im ganzen 30 Fälle, die in den beifolgenden Tabellen eingeordnet sind, je nachdem, ob sie mit Bacillenpräparaten behandelt wurden, oder nicht, wobei Tabelle I die nicht behandelten, Tabelle II die behandelten Fälle enthält.

Dabei ist zum Verständnis der „Form der Erkrankung“ zu bemerken, daß es sich hauptsächlich um knotige Formen handelte, wobei je nach der Tendenz des weiteren Verlaufs des Tuberkels die in der Tabelle erwähnte Bezeichnung käsig, odercirrhös angewandt wurde, und bei den meist vorhandenen Mischformen die vorangestellte Bezeichnung den ausschlaggebenden Anteil angeben soll. Von den untersuchten Fällen betreffen 18 nicht injizierte Kranke und 12 Fälle mit albumosenfreiem Tuberkulin bzw. Bacillenemulsion behandelte Kranke.

Was nun die Ersteren anbetrifft, so fanden sich in 10 Fällen, d. h. 55% keine Antikörper, während 5 Fälle = 29% nur ganz spärliche Antikörperbildung aufwiesen und nur 3 Fälle = 16% noch bei einer Antigenverdünnung von 1 : 100 noch geringe bis starke Hemmung der Hämolyse ergaben. Betrachtet man nun diese Fälle nach ihrem klinischen Befund, so ergibt sich für die erwähnten 3 Klassen Folgendes. Die drei Fälle mit größerem Antikörpergehalt betreffen Patienten in mäßigem bis schlechtem Ernährungszustand mit mindestens einseitig totaler hauptsächlich zur Verkäsung neigender, knotiger, langsam progredienter Lungentuberkulose, die in einem Fall mit geringerem, in den beiden andern Fällen mit hohem Fieber verlief. In dem zeitweise fast



Tabelle I.

Name Alter	Ernährungszustand	Form der Erkrankung	Ausdehnung der Erkrankung	Tendenz der Erkrankung	Dosis	Versuch
1. H. 495/20	mäßig	käsig-cirrhös	fast total	langsam progredient	17. XII. 20 0,001 AF leichte Reaktion	18. XII. 20 1:20 noch geringe Hemmung
2. E. 322/20	,,	,,	rechts total mit Cavernen	langsam progredient	17. XII. 20 0,001 AF keine Reaktion	18. XII. 20 1:100 noch geringe Hemmung
3. T. 581/20	schlecht	käsig	beiderseits total cavernös	progredient	—	18. XII. 20 keine Hemmung
4. B. 406/20	mäßig	,,	links total rechts bis Hilus	,,	30. XI. 20 0,0002 AF keine Reaktion?	20. XII. 20 keine Hemmung
5. W. 550/20	schlecht †16.XII.	,,	beiderseits fast total cavernös	,,	8. XI. 20 0,0002 AF	26 XI. 20 keine Antikörper
6. W. 582/20	mäßig	,,	beiderseits fast total Cavernen	,,	—	29. XII. 20 1:20 noch geringe Hemmung
7. Sch. 249/20	,,	cirrhös-käsig	beiderseits fast total	langsam progredient	—	29. XII. 20 1:20 noch geringe Hemmung
8. M. 604/20	,,	,,	rechts total links Oberlappen	stationär	—	29. XII. 20 keine Antikörper
9. Sch. 643/20	schlecht	käsig-cirrhös	links total	langsam progredient	—	6. I. 20 1:100 mäßige Hemmung
10. H. 53/21	mäßig	,,	rechts total l. Oberlapp.	progredient	—	14. I. 21 keine Antikörper
11. F. 432/20	,,	cirrhös-käsig	beiderseits fast total	langsam progredient	—	14. I. 21 1:100 starke Hemmung
12. S. 570/20	mittel	käsig-cirrhös	beiderseits total	progredient	—	14. I. 21 1:20 mäßige Hemmung
13. G. 71/21	mäßig	,,	fast total	langsam progredient	—	21. I. 21 keine Antikörper
14. P. 585/20	mittel	,,	total	langsam progredient	—	21. I. 21 keine Antikörper
15. Sch. 78/21	mäßig	,,	fast total	langsam progredient	—	21. I. 21 1:20 starke Hemmung
16. K. 85/21	,,	,,	rechts total	langsam progredient	—	26. I. 21 keine Antikörper
17. T. 92/21	mittel	,,	beiderseits fast total	langsam progredient	—	26. I. 21 keine Antikörper
18. W. 88/21	schlecht	käsig	beiderseits total	schnell progredient	—	26. I. 21 keine Antikörper



Tabelle II.

Name	Ernähr.-Zustand	Form	Ausdehnung	Tendenz	Erste Dosis	Vorletzte Dosis	Letzte Dosis	Versuch
1. B. 189/20	gut	cirrhös-käsig	beiderseits total	stationär	März 20 0,0001 AF	23. VI. 20 0,04 AF ohne Reaktion	26. VI. 20 0,07 AF Reaktion	9. VII. 20 AF 1:200 noch geringe Hemmung
2. St. 272/20	mäßig	käsig-cirrhös	links total rechts fast total	langsam progredient	April 20 0,0001 AF Reaktion	24. V. 20 0,003 AF Reaktion	5. VI. 20 0,0004 AF Reaktion	22. VII. 20 AF 1:20 geringe Hemmung
					Nov. 20 0,002 AF ohne Reaktion	22. XI. 20 0,01 BE ohne Reaktion	29. XI. 20 0,02 BE ohne Reaktion	2. XII. 20 AF 1:100 noch geringe Hemmung
3. F. 231/20	„	„	beide obere Lungenhälften	stationär	Mai 20 0,001 AF Reaktion	19. VII. 20 0,04 AF Reaktion	26. VII. 20 0,03 AF Reaktion	29. VII. 20 AF 1:40 geringe Hemmung
						22. XI. 20 0,08 BE starke Reaktion	29. XI. 20 0,04 BE Reaktion	2. XII. 20 keine Antikörper
4. V. 591/20	gut	cirrhös	r. Oberlappen	heilend	2. XI. 20 0,002 AF ohne Reaktion	16. XII. 20 0,02 AF ohne Reaktion	20. XII. 20 0,04 AF ohne Reaktion	23. XII. 20 1:150 noch geringe Hemmung
5. Z. 497/20	„	cirrhös-käsig	obere Lungenhälften	stationär	30. IX. 20 0,001 AF ohne Reaktion	9. XII. 20 0,03 BE starke Reaktion	16. XII. 20 0,03 BE geringe Reaktion	23. XII. 20 1:200 noch geringe Hemmung
6. K. 482/20	mittel	käsig-cirrhös	beide Oberlappen	„	13. IX. 20 0,005 AF ohne Reaktion	13. XII. 20 0,04 BE geringe Reaktion	21. XII. 20 0,05 BE Reaktion	23. XII. 20 1:200 noch geringe Hemmung
7. L. 573/20	mäßig	cirrhös-käsig	l. Oberlappen	„	29. IX. 20 0,001 AF Reaktion?	20. XII. 20 0,01 AF starke Reaktion	27. XII. 20 0,01 AF geringe Reaktion	29. XII. 20 keine Antikörper
8. H. 535/20	mittel	„	r. Oberlappen	heilend	25. X. 20 0,001 AF ohne Reaktion	27. XII. 20 0,06 BE geringe Reaktion	3. I. 21 0,08 BE starke Reaktion	6. I. 21 1:20 geringe Hemmung
9. F. 555/20	„	„	beide Oberlappen	stationär	15. XI. 20 0,001 AF ohne Reaktion	27. XII. 20 0,01 AF ohne Reaktion	30. XII. 20 0,03 AF geringe Reaktion	6. I. 21 1:100 mäßige Hemmung
10. N. 569/20	mäßig	„	r. Oberlappen	langsam progredient	22. XI. 20 0,001 AF ohne Reaktion	20. XII. 20 0,03 AF starke Reaktion	3. I. 21 0,03 AF geringe Reaktion	6. I. 21 keine Antikörper
11. V. 656/20	„	„	r. total	stationär	—	6. I. 21 0,001 AF mäßige Reaktion	10. I. 21 0,002 AF ohne Reaktion	14. I. 21 1:20 geringe Hemmung
12. T. 641/20	schlecht	käsig-cirrhös	l. total	langsam progredient	13. I. 21 0,0001 AF	20. I. 21 0,0003 AF geringe Reaktion	23. I. 21 0,0004 AF geringe Reaktion	26. I. 21 1:40 geringe Hemmung



afebrilen Fall 2 wurden am Tag vor der Blutentnahme 0,001 albumosenfreies Tuberkulin reaktionslos vertragen. In den 5 Fällen mit geringem Antikörpergehalt (1, 6, 7, 12, 15) handelt es sich teils um fiebernde, teils um fieberfreie Kranke in meist sehr mäßigem Ernährungszustand mit beiderseitiger fast totaler zur Verkäsung neigender knotiger Tuberkulose, die in allen Fällen stark progredienten Charakter hatte. Der erste, oft afebrile Fall, bekam einen Tag vor der Blutentnahme auf eine Probeinjektion von 0,001 ccm albumosenfreien Tuberkulins eine geringe Reaktion, bei den übrigen Fällen mußte des unregelmäßigen Fiebers wegen eine Probeinjektion unterbleiben. Was schließlich die 10 übrigen Fälle mit fehlender Komplementablenkung angeht (3, 4, 5, 8, 10, 13, 14, 16, 17, 18), so handelt es sich auch hier um sehr abgemagerte Kranke mit oft schnell progredienten, teils beiderseitig totalen, teils geringer ausgedehnten, hauptsächlich verkäsenden Lungenprozessen mit hohem Fieber; teilweise vorgenommene Probeinjektionen verliefen deshalb auch nicht eindeutig. Wie ein kurzer Blick über das erwähnte untersuchte Krankenmaterial beweißt, handelt es sich überall um aussichtslose Fälle, von denen eine größere Anzahl schon kurze Zeit darauf starb, und bei denen deshalb auch Tuberkulininjektionen zu kurativen Zwecken unterbleiben mußten. Nur gelegentlich wurde der Versuch einer Probeinjektion zwecks Reaktionsbeobachtung gemacht, wenn die Verhältnisse zur Beobachtung derselben etwas günstiger lagen. Rechnet man bei der Beurteilung die 5 Fälle mit geringer Antikörperbildung zu den negativen Fällen, da hier bei der starken Konzentration des Antigens (1 : 20) Störungen im Ablauf der Reaktion nicht ganz auszuschließen sind, die Hemmung auch meistens nur gering war, so bleiben als sicher, wenn auch hier nur mit mäßigen Mengen von komplementbindenden Antikörpern, zurück 3 positive Fälle unter 18, d. h. nur 16%, wobei allerdings doch zu berücksichtigen ist, daß es sich durchwegs nur um weit fortgeschrittene Fälle von schweren Formen der Lungentuberkulose handelte. Geringe Verschiedenheiten im Allgemeinzustand, sowie in der Ausdehnung des Prozesses oder der Höhe des Fiebers spielen anscheinend für das Auftreten der Antikörper keine Rolle. Gerade bei den 3 sicher positiven Fällen sind auch betr. des Fiebers große Unterschiede von Subfebrilität bis zu dauerndem hohen Fieber. Betreffs der vereinzelt vorgenommenen Probeinjektionen ist zu bemerken, daß ein Fall ohne Antikörper (4) auf 0,002 ccm albumosenfreies Tuberkulin ohne Reaktion verlief, ebenso ein Fall mit Antikörperbildung (2) bis 1 : 100, während Fall 1 mit spärlicher Antikörperbildung eine leichte Reaktion konstatieren ließ.

Was nun im Gegensatz hierzu die mit Bacillenpräparaten behandelten Fälle angeht, so handelt es sich hierbei um ein schon durch den allgemeinen Kräftezustand von den nicht injizierten Fällen stark verschiedenes

Krankenmaterial. Während diese meist recht elend waren, war ein großer Teil der jetzt zu besprechenden Gruppe besser genährt und widerstandsfähiger, wenn auch bei ihnen entsprechend dem im allgemeinen zur Aufnahme kommenden Material die Verhältnisse nie sehr günstig lagen. Doch fanden sich auch hier 3 Fälle (3, 7, 10), um es gleich hervorzuheben ohne jede Komplementablenkung, während in 2 weiteren Fällen (8, 11) die Komplementablenkung nur bei starker Antigenkonzentration eintrat (1 : 20) und auch nur schwach war. Es fehlte also eine nennenswerte Antikörperbildung in 42% aller Fälle. Alle diese Fälle zählen zu den körperlich weniger kräftigen Kranken, doch ist bei ihnen die Ausdehnung des Lungenbefundes oft geringer als bei den später zu erwähnenden Fällen mit starker Komplementablenkung, so in den Fällen 7, 8 und 10, wo nur ein Oberlappen ergriffen ist. Dem pathologisch-anatomischen Befund nach handelt es sich hier wie in der Mehrzahl der folgenden Fälle um die knotige Form der Erkrankung mit Tendenz zur Verkäsung wie zur Cirrhose. Von den erwähnten Fällen waren 3 stationär (3, 7, 11), einer in Besserung begriffen (8) und einer langsam progredient (10). Daraus geht hervor, daß es auch prognostisch günstig liegende Fälle geben kann ohne komplementablenkende Körper im Blut. In den sieben übrigen Fällen trat die Komplementablenkung bei oft beträchtlicher Antigenverdünnung auf, so in 3 Fällen (1, 5, 6) bei 1 : 200, in einem Falle (4) bei 1 : 150, während sie in 2 weiteren Fällen (2, 9) bei 1 : 100 eintritt und im letzten Falle erst bei 1 : 40 bemerkbar wird. Der Kräftezustand dieses Falles war relativ mäßig, der Lungenprozeß einseitig total, die Tendenz langsam progredient. In den übrigen 6 Fällen war der Kräftezustand besser, der Lungenprozeß aber auch teilweise sehr ausgebreitet, in einem Fall beiderseits total (1), aber hier ebenso wie in Fall 4 klinisch mit den deutlichen Charakteren der hauptsächlich cirrhotischen Verlaufsform, der Tendenz nach in 4 Fällen (1, 5, 6, 9) stationär, in einem Fall (2) langsam progredient und in einem Fall (4) zur Besserung neigend. Dabei findet sich ein höherer Antikörpergehalt hauptsächlich bei den prognostisch günstiger liegenden Prozessen, während nur in einem Fall (2) mit beiderseitig fast totaler Lungenerkrankung neben größerem Antikörpergehalt (1 : 100) eine schlechte Prognose findet. Diese 6 Fälle sind alle fieberfrei, mit Ausnahme von Fall 9, der einzelne Fieberzacken aufweist. Was nun das Verhältnis zwischen Dosenhöhe und Antikörperproduktion angeht, so ist aus Tabelle II zu ersehen, daß eine Abhängigkeit zwischen beiden in dem Sinne, daß steigende Dosenhöhe vermehrten Antikörpergehalt bedinge, nicht angenommen werden kann. Die Menge des injizierten albumosenfreien Tuberkulins beträgt bei den Fällen mit geringer bis fehlender Antikörperproduktion bis zu 0,03 ccm; dieselbe Dosis erhielt auch Fall 9 mit erhöhter Antikörperproduktion, und andererseits



wirkte Fall 4 bei 0,04 ccm desselben Präparates bis zu einer Verdünnung von 1 : 150 komplementablenkend. In gleicher Weise erhielten die Fälle, die bis 1 : 200 komplementablenkend wirkten nur wenig höhere Dosen, nämlich bis 0,07 ccm albumosenfreies Tuberkulin resp. 0,03—0,05 Bacillenemulsion. Im Gegensatz hierzu fehlen bei Fall 3 bei 0,04 ccm und bei Fall 8 auch bei 0,08 ccm Bacillenemulsion Antikörper im Serum oder sie sind nur in Spuren vorhanden, so daß nicht die Verwendung von Bacillenemulsion für die Fälle 5 und 6 als besonders die Antikörperproduktion anregend betrachtet werden kann. Was nun die Zeitdauer der Injektionsbehandlung betrifft, so sei hier erwähnt, daß die 1 : 200 ablenkenden Fälle 1,5 und 6 durchschnittlich 3—4 Monate injiziert wurden; in gleicher Weise wurden auch die Fälle ohne oder mit geringer Antikörperproduktion teils ebensolang, teilweise auch noch viel längere Zeit hindurch injiziert. Also auch die Dauer der Behandlung war ohne weitergehenden Einfluß auf die Menge der produzierten Antikörper. Leider konnten aus äußeren Gründen nur in Fall 2 und 3 mehrfache Blutentnahmen gemacht werden; dabei fand sich im Fall 2 sechs Wochen nach Injektion von 0,0004 ccm albumosenfreien Tuberkulins, nachdem die Behandlung etwa 3 Monate gedauert hatte, nur eine Spur Komplementablenkung (1 : 20), während er später, nachdem die abgebrochene Behandlung wieder aufgenommen worden war, nach sechswöchentlicher Behandlung zuletzt mit 0,02 ccm Bacillenemulsion einige Tage nach dieser Injektion eine Komplementablenkung bis 1 : 100 aufwies. Entgegengesetzt war das Ergebnis im Fall 3. Nach dreimonatiger Behandlung zuletzt mit 0,03 ccm albumosenfreien Tuberkulins fand sich Komplementablenkung bis 1 : 40, nach weiterer fünfmonatiger Behandlung zuletzt mit 0,04 ccm Bacillenemulsion waren dagegen keine Antikörper dieser Art mehr im Serum nachweisbar.

Betrachtet man nun das Zusammentreffen von Reaktion und Antikörperbildung, so lassen sich auch in dieser Beziehung keine gesetzmäßigen Beziehungen nachweisen. Auf der einen Seite findet man bei Fehlen oder sehr spärlichem Vorhandensein von Antikörpern keine oder nur geringe nachweisbare Reaktion (Fall 7, 10, 11), auf der andern Seite tritt eine solche dann wieder trotz hohen Antikörpergehalts unerwartet auf wie in Fall 1 und 6, besonders aber in Fall 5, trotzdem hier die Vordosis wiederholt wurde und der Fall auch sonst günstig lag. Auch der Fall 9 mit mittlerer Antikörperproduktion zeigt geringe Reaktion, während die mit ihm ungefähr auf gleicher Stufe stehenden Fälle 2 und 4 keine Reaktion auf die Injektionen zeigen, deren genaueres Mengenverhältnis durch Tabelle II erläutert wird.

Fasse ich nun zum Schlusse nochmals kurz den Ausfall meiner Untersuchungen zusammen, so komme ich zu folgendem Ergebnis. Es fanden sich bei an Lungentuberkulose erkrankten Menschen, die



nicht mit Tuberkelbacillenpräparaten gespritzt waren, im Blutserum komplementablenkende Körper in 45%, doch traten dieselben in größeren Mengen auf nur in 16% aller Fälle. Dagegen fanden sich bei Tuberkulösen, die mit Bacillenpräparaten vorbehandelt worden waren, komplementablenkende Antikörper in größerer Menge (also entsprechend den eben angeführten 16%, oder in noch größeren Quantitäten) in 42%. Dabei spielte weder die Dauer der Injektionsbehandlung noch die absolute Höhe hinsichtlich der Menge der produzierten Antikörper eine wesentliche Rolle. Doch ist es wahrscheinlich, daß für die differenten Resultate der Tabelle I und II auch die allgemeine Lage der Fälle mitbestimmend gewesen ist, da nur die aussichtsreicheren Fälle einer Injektionsbehandlung unterzogen wurden. Antikörpermengen, die in der angegebenen Versuchsanordnung noch mit größeren Antigenverdünnungen als 1 : 200 komplementablenkend wirkten, wurden jedoch auch hier niemals erreicht und auch diese Höhe nur selten. Ein bindender prognostischer Schluß kann weder aus dem Vorhandensein dieser Antikörper an sich, noch auch aus der Quantität derselben gezogen werden, wenn auch im allgemeinen wohl die prognostisch günstiger liegenden Fälle auch reicher an Antikörpern sein mögen. Was schließlich das Verhalten zwischen Antikörpergehalt und Reaktion betrifft, so fehlen auch hier Anhaltspunkte dafür, daß die Anwesenheit von komplementablenkenden Antikörpern im strömenden Blute abschwächend oder gar aufhebend auf die Reaktionsfähigkeit des Organismus gegenüber subcutan zugeführten Bacillenpräparaten wie albumosenfreiem Tuberkulin oder Bacillenemulsion wirke.

Literatur.

1. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathol. Mikroorg. — 2. Bandelier-Roepke, Spez. Diagn. u. Therapie der Tub. — 3. Sahli, Tuberkulinbehandlung. — 4. Bandelier, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 20. — 5. Friedberger, Med. Klin. 1910, Nr. 13. — 6. Friedberger, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 11, — 7. Engel, Bauer, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 44. — 8. Möllers, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 16. — 9. Litzner, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 5. — 10. Christian und Rosenblat, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 39. — 11. Cohn, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 28. — 12. Dudgeon, Meck, Weir, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 1953. — 13. Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38. — 14. Roth und Bierbaum, Dtsch. med. Wochensch. 1913, Nr. 14. — 15. Schürer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 109. — 16. Lüdke, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 15, 16. — 17. Braun, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 44. — 18. Zweig, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 39. — 19. Morgenroth und Rabinowitsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 18. — 20. Weil, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 6. — 21. Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 36. — E. Weil und Nakayama, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 21. — Seligmann, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 1013. — 24. Wassermann-Bruck, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 49. — 25. Bauer, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 2. — 26. Gengou, Berl. klin. Wochenschr. 1906.



(Aus der med. Klinik der Frauenhochschule in Moskau.
[Dir.: Prof. W. E. Predtetschenski].)

Beitrag zur Lehre von den experimentellen chronischen Anämien.

Von

Priv.-Doz. Dr. **N. Schustrow.**

Mit 1 Abbildung im Text.

Bei den zahlreichen Untersuchungen über experimentelle Anämien durch Blutgifte handelte es sich hauptsächlich um akute Vergiftungen. Dies gilt auch für die Versuche, die auf mehrere Monate ausgedehnt wurden, da dabei infolge von Unterbrechungen nicht eine chronische Vergiftung, sondern ein Aufeinanderfolgen von akuten Intoxikationen resultierte. Zu berücksichtigen ist auch, daß infolge der Gewöhnung der Versuchstiere an die hämolytischen Gifte die Einzeldosis immer größer — bis zur letalen — gewählt werden mußte, wodurch der Charakter der Vergiftung mehr einer akuten angenähert wurde. Bei derartigen Untersuchungen wurde auch hauptsächlich auf die morphologischen Veränderungen des Blutes geachtet und die Reaktion der hämatopoetischen Organe weniger berücksichtigt.

Die von mir gewählte Versuchsanordnung war folgende: Meerschweinchen erhielten täglich und ohne Unterbrechung im Laufe von 8—9 Monaten dieselbe Dosis (0,0005 resp. 0,0015 g auf 100 g Körpergewicht) salzsaures Phenylhydracin injiziert. Jeden dritten bis vierten Tag wurde Blut zur Untersuchung entnommen. Die mit dieser Methode gewonnenen Resultate sind in der nachstehenden Kurve dargestellt.

Die Erythrocytenzahl nimmt vom ersten Tage der Phenylhydracinwirkung an rasch ab; diese Abnahme dauert die ganze erste Woche an. Mikroskopisch ist Ende der ersten Woche stärkste Blutveränderung festzustellen. Im Blutausstrich ist zu dieser Zeit kaum noch ein intensiv rotgefärbtes Blutkörperchen zu finden. Vom 7.—8. Tage beginnt die Periode der Giftgewöhnung, der Erythrocytenzerfall sistiert, die Zahl der roten Blutkörperchen nimmt trotz fortgesetzter Injektionen zu. Die Erythrocytenzahl erreicht eine gewisse Höhe, die etwa anderthalb bis zwei Millionen niedriger ist als es der Norm entspricht und hält sich mit geringen Zahlschwankungen (bis 0,5 Millionen) während der ganzen



Versuchsdauer auf dem gleichen Niveau. Etwa vom 5. Tage der Giftanwendung ab erscheinen einzelne Erythrocaryocyten im Blutbild und am 8. Tage bestehen etwa $^3/_4$ der Blutelemente aus Erythrocaryocyten, Makro- und Mikrocyten sowie Polychromatophilen. An den nachfolgenden Tagen nimmt die Zahl der jungen Zellen ab und in der dritten Woche trifft man nur noch sehr selten auf Erythrocaryocyten; in gleicher Weise nehmen die Zahl der Polychromatophilen und die Anisocytose bedeutend ab. Aber dieser verhältnismäßig günstige Zustand dauert nicht lange an. Etwa vom 30. Tage ab setzt wiederum intensiver Erythrocytenzerfall ein, die Erythrocytenzahl nimmt rasch ab und es

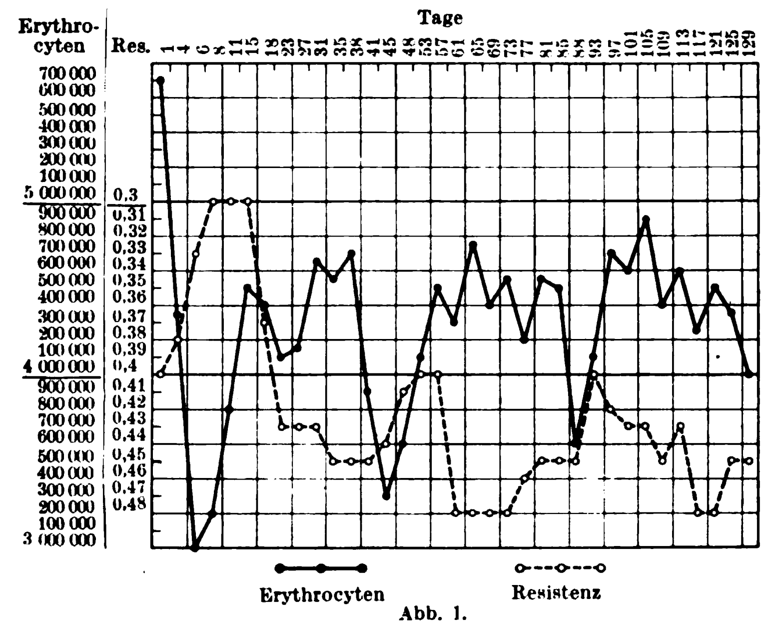


Abb. 1.

Schwankungen der Erythrocytenzahlen und der maximalen Resistenz bei Phenylhydrazinvergiftung.

erscheinen wieder unreife Formen, intensive Polychromatophilie und Anisocytose. Nach weiteren 7 Tagen gleicht sich die Kurve der Erythrocytenzahl wieder aus bei parallelgehender Besserung des Blutbildes. Derartige Verschlimmerungen kommen regelmäßig nach Ablauf von 30 Tagen zur Beobachtung. Nimmt man die Erythrocytenzählungen seltener vor, so werden derartige rezidivierenden Verschlimmerungen infolge ihrer nur kurzen Dauer leicht übersehen.

In der Zwischenzeit vom 5.—7. Tage geht also eine vollständige Erneuerung der morphologischen Blutelemente vor sich: das Blutbild besteht zu dieser Zeit ausschließlich aus jungen und unreifen Formen. Diese Tatsache könnte so gedeutet werden, daß die Giftgewöhnung auf der Blutverjüngung beruht und die jungen Erythrocyten, im Vergleich zu den alten, gegenüber dem hämolytischen Gift eine größere Resistenz



besitzen. Ich schließe mich mit dieser Deutung der ursprünglichen Auffassung von Tallquist an, der allerdings später die Giftgewöhnung auf eine Neutralisation des Giftes durch Leukocyten bezog.

Die periodisch auftretenden Verschlechterungen der Anämie mit nachfolgender Besserung des Blutbildes in unseren Versuchen erinnert an den klinischen Verlauf der perniziösen Anämie und die dabei auftretenden Rezidive. Wie bekannt, wird die Periodizität von Hunter auf ein ungleichmäßiges Eindringen des Giftes in die Blutbahn zurückgeführt; Schaumann nimmt einen periodisch auftretenden Immunitätszustand an. Für unsere Versuche ergibt sich ein anderer Gesichtspunkt. Die Blutelemente werden in kurzer Zeit durch neue ersetzt: die anfangs unreifen Erythrocyten verlieren vor unseren Augen ihre Unreife, werden älter und gleichzeitig giftempfindlich; wiederum werden die Erythrocyten durch das Gift zerstört, es tritt das Rezidiv auf, welches durch eine erneute Verjüngung des Blutes abgelöst wird. So kommen wir zu der Auffassung, daß die Periodizität in unseren Versuchen ausschließlich von dem gleichzeitigen Altern der meisten im Blut zirkulierenden Erythrocyten abhängt. Daraus läßt sich die Lebensdauer eines Erythrocyten auf 3—4 Wochen berechnen.

Die Rezidive bei der perniziösen Anämie können ebenso wie die Monate und Jahre andauernden Besserungen in dieser Weise nicht gedeutet werden. Anders liegen die Verhältnisse bei infektiösen, mit Hämolyse verbundenen Krankheiten, sowie bei chronischen, industriellen Vergiftungen. Eine Periodizität bei chronischer Bleivergiftung wurde bezüglich der anämischen Erscheinungen von Schwenkenbecher festgestellt und von Grawitz auf eine periodisch eintretende Bleiresorption zurückgeführt. Diese Hypothese habe ich experimentell am Meerschweinchen durch subcutane, tägliche Injektionen von 0,005 essigsaurem Blei nachgeprüft. Bei diesen Versuchen, bei denen eine Periodizität der Giftresorption auszuschließen ist, ergab sich, daß ähnlich wie bei der Anwendung von Phenylhydracin die Rezidive nach einem Monat auftraten. Parallel mit den mitgeteilten Beobachtungen wurde bei den mit täglichen, gleichgroßen Dosen Phenylhydracin behandelten Tieren die Resistenzbestimmung nach Limbeck durchgeführt. Hierbei ergab sich folgendes: Vom ersten Tage der Vergiftung ab nimmt die Resistenz zu und beträgt nach 7—10 Tagen 0,4—0,3; auf dieser Höhe hält sie sich nur 2—4 Tage und nimmt dann ab; sie erreicht rasch die Norm und ist in der 3. Woche unter der Norm (0,43—0,45). Nach 40 Tagen ist die Abnahme noch größer (0,48). Während der Rezidive entwickelt sich eine Resistenzerhöhung für die Dauer von 2—3 Tagen (vgl. Kurve).

Vergleicht man die Resistenzschwankungen mit der Zahlenkurve der Erythrocyten, so sieht man, daß die Resistenz an den Tagen des

Erythrocytenzerfalls zunimmt. Die Resistenz nimmt ab, sobald der Ersatz der alten Erythrocyten durch junge beginnt und die Blutkörperchenzerstörung geringer wird. Sinkt die Resistenz unter die Norm, so zeigt dies, daß der Blutkörperchenzerfall sich unterhalb der physiologischen Grenze bewegt, da das Blut in der Hauptsache aus jungen, den hämolytischen Giften und physiologischen Hämolysinen gegenüber widerstandsfähigen Erythrocyten besteht.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die jungen Blutelemente einerseits gegenüber den hämolytischen Giften eine größere Resistenz aufweisen und andererseits in osmotischer Hinsicht weniger resistent sind, als die alten Erythrocyten. In der Periode der Blutverjüngung lösen sich die Erythrocyten schon in 0,43—0,45% NaCl-Lösungen auf. Wahrscheinlich hängt die osmotische Resistenzschwäche mit der unausgebildeten Hülle und dem Mangel an Lipoiden der jungen Erythrocyten zusammen.

Die festgestellten Resistenzschwankungen widersprechen der Theorie von Morawitz und Pratt, die die Gewöhnung an hämolytische Gifte mit der osmotischen Resistenzerhöhung der Erythrocyten erklärt haben. Nach der Theorie von Morawitz müßte in unseren Versuchen in der Periode der Resistenzabnahme bis 0,45 sich eine außerordentlich starke Anämie entwickeln. Im Gegensatz hierzu haben wir trotz geringer Resistenz einen günstigen Blutbefund erheben können und glauben zu der Annahme berechtigt zu sein, daß die Giftgewöhnung nicht auf eine Erhöhung der osmotischen Resistenz zurückzuführen ist, sondern durch das Auftreten zahlreicher junger Zellen bedingt ist. Gegen die Theorie von Morawitz spricht auch die Resistenzerhöhung während der Rezidive. Bemerkt sei noch, daß ein gleicher Verlauf der Anämien und der Resistenzschwankungen von uns auch bei anderen Vergiftungen beobachtet wurde: bei Cobragift, Galle, Blei und Extrakten von Eingeweidewürmern. Ähnliche Schwankungen lassen sich auch bei manchen Infektionskrankheiten, z. B. Typhus abdominalis, bei dem die Resistenz anfangs erhöht ist und von der 2. Woche ab abnimmt, feststellen.

Die Abhängigkeit der Giftgewöhnung von dem Auftreten junger Formelemente scheint mir auch durch Versuche an neugeborenen Meerschweinchen, denen täglich gleichgroße Dosen Phenylhydracin injiziert wurden, bestätigt zu werden. Das Blut solcher Tiere enthält 2 Millionen Erythrocyten mehr als das der erwachsenen. Der Erythrocytenzerfall dauert bei den neugeborenen Meerschweinchen länger und die Zahl der Erythrocyten erreicht 4 Tage später als bei erwachsenen Tieren bei der gleichen Giftdosis das Minimum. Auch das Auftreten von Erythrocaryoryten, sowie anderer unreifer Formen wird 4 Tage später festgestellt.



Zusammenfassung.

1. Die bei experimentellen hämolytischen Vergiftungen auftretende Immunität gegenüber dem Gift ist auf die Entwicklung zahlreicher junger Erythrocyten zurückzuführen.

2. Bei derartigen Vergiftungen beobachtet man regelmäßig in Intervallen von etwa 30 Tagen Verschlimmerungen der Anämie, die auf einem Älterwerden der Erythrocyten beruhen.

3. Die Lebensdauer eines einzigen Erythrocyten beträgt 3—4 Wochen.

4. Junge Erythrocyten haben eine größere Widerstandskraft gegenüber hämolytischen Giften und eine geringe osmotische Resistenz. Bei alten Zellen ist das Verhalten entgegengesetzt.

(Aus der med. Klinik der ersten Staats-Universität in Moskau.)

Zur Frage der Funktionsprüfung der blutbildenden Organe.

Von

Priv.-Doz. Dr. **N. Schustrow** und Dr. **Wlados.**

Mit 1 Abbildung im Text.

Aus den vorstehend mitgeteilten Beobachtungen von Schustrow ergibt sich, daß im Tierexperiment bei täglicher Zuführung gleich großer Dosen hämolytischer Gifte in der ersten Woche eine rasche Abnahme der Erythrocytenzahl erfolgt, wobei das Blutbild nur Trümmer der roten Blutkörperchen aufweist und unreife Formen fehlen. In dieser Zeit unterliegen somit die im Blut kreisenden Zellen der Zerstörung infolge ungenügender Giftfestigkeit; junge Zellen werden nicht produziert. Gleichzeitig erweist sich in dieser Periode einer darniederliegenden Knochenmarkstätigkeit die maximale Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen stark erhöht. Die weitere Verfolgung des Blutbildes in diesen Versuchen zeigte in der 2. Woche eines sistierenden Blutzerfalls eine völlige Verdrängung der alten Formen durch junge Zellen. Die „Giftgewöhnung" dieser Periode steht somit im Zusammenhang mit der „Blutverjüngung": die unreifen Zellformen verfügen über eine größere Giftfestigkeit als die alten Erythrocyten. Paralell mit diesen Beobachtungen läßt sich eine Abschwächung der maximalen Resistenz feststellen, die bis zur Norm und unter diese herabsinkt. In dieser Periode, in der der Erythrocytenzerfall sich innerhalb der normalen physiologischen Grenzen bewegt und junge Zellelemente im Blut vorherrschen, entspricht somit einer intensiveren Tätigkeit der blutbildenden Organe, eine herabgesetzte osmotische Resistenz der Blutkörperchen. Vielleicht hängt diese Residenzabschwächung mit einer ungenügenden Entwicklung der Zellhüllen und dem Mangel an Lipoiden zusammen.

Die Ergebnisse dieser Versuche geben die Möglichkeit, Resistenzbestimmungen zu Funktionsprüfungen des Knochenmarks zu verwerten und (in Anlehnung an Arneths Leukocytenformel) bei Abnahme der Resistenz bis unter die Norm von einer Verschiebung nach links (Vorherrschen junger Blutelemente, intensive Knochenmarkstätigkeit) und bei Erhöhung der Resistenz von einer Verschiebung nach rechts (starker

Blutzerfall, darniederliegende Funktion der blutbildenden Organe) zu sprechen. Je höher dabei die Resistenz, desto größer die Rechtsverschiebung, je niedriger die Resistenz, desto größer die Linksverschiebung und desto intensiver die Knochenmarkstätigkeit.

Bei der Übertragung dieser, sich auf tierexperimentelle Erfahrungen aufbauenden Gedankengänge auf die Klinik darf angenommen werden, daß bei einem Fall mit hoher maximaler Resistenz sich unter der Wirkung eines hämolytischen Agens ein intensiver Blutzerfall vollzieht, daß die Erythrocyten wenig giftfest sind und die Knochenmarkfunktion ungenügend ist. Eine Bestätigung wäre von der Feststellung einer normalen oder erhöhten minimalen Resistenz zu erwarten. Andererseits darf bei Kranken mit stark herabgesetzter maximaler Resistenz erwartet werden, daß die Erythrocytenzerstörung sich in subnormalen Grenzen vollzieht, daß das Blut ausschließlich aus jungen, gegen das supponierte hämolytische Agens widerstandsfähigen Elementen besteht und daß die Tätigkeit des Knochenmarks gesteigert ist. Die minimale Resistenz müßte in solchen Fällen herabgesetzt sein. Endlich würde eine normale Resistenz (in Werten von 0,36—0,38%) so zu deuten sein, daß Blutzerfall und Neubildung sich in physiologischen Grenzen bewegen und sich gegenseitig im Gleichgewicht halten, so daß das Blut alte und junge Formelemente im normalen Verhältnis enthält.

Bei der Verwertung erhöhter Resistenz müßte das Vorliegen von inneren Blutungen ausgeschlossen werden können. Solche bedingen stets hohe Resistenzwerte, doch beweist dies nur einen starken Erythrocytenzerfall. Von großer Bedeutung ist bei diesen Fällen die Bestimmung der minimalen Resistenz; hält sich diese in normalen Grenzen, so ist das als ein schlechtes Zeichen aufzufassen und als ungenügende Reaktion des Knochenmarks auf den Blutverlust zu deuten; dagegen ist eine Herabsetzung der minimalen Resistenz von guter prognostischer Bedeutung. Von praktischem Interesse wäre die Resistenzbestimmung bei chronischen äußeren Hämorrhagien im Zustande stark entwickelter Anämie. Eine Resistenzerhöhung kommt hierbei nicht vor, da kein Erythrocytenzerfall vorliegt. Auch bei diesen Fällen ist eine normale, maximale und minimale Resistenz als ungünstiges Zeichen, das auf eine Erschöpfung des Knochenmarks hinweist, zu deuten. Eine Resistenzabnahme würde für die Aktivität des Knochenmarks sprechen.

Die vorstehend dargelegten theoretischen Folgerungen wurden an einem Krankenmaterial in folgender Weise nachgeprüft. Es wurde versucht, das Knochenmark von Kranken mit erhöhter sowie von solchen mit herabgesetzter Resistenz zu einer intensiveren Tätigkeit anzuregen und dabei fortlaufend beobachtet, wie es mit dieser Aufgabe fertig wird. Als Reagens für die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit des Knochenmarks können hämolytische Gifte gelten. Da — wie von uns in der



Arbeit über „Arsen, ein hämolytisches Gift", gezeigt werden konnte — die Wirkung des Arsens und seiner Salze derjenigen von Blutgiften wie Phenylhydracin analog ist, führten wir unsere Beobachtungen bei Anwendung der üblichen therapeutischen Dosen von Arsen durch. Bei diesen Untersuchungen war, falls unsere theoretischen Voraussetzungen richtig waren, zu erwarten, daß die Arsenwirkung bei hoher Resistenz die Erythrocytenzahl herabsetzt, da das Arsen nur zu einer gesteigerten Zerstörung der gegen das hämolytische Gift wenig widerstandsfähigen Zellen führt und das an sich wenig aktive Knochenmark nicht oder nur in sehr geringem Maße zu stärkerer Tätigkeit anzuregen vermag. Im Gegensatz hierzu müßte bei niedriger maximaler Resistenz das Arsen eine Steigerung der Zahl der roten Blutkörperchen herbeiführen, da die hämolytische Wirkung auf die zahlreichen im Blut kreisenden jungen giftfesten Blutelemente nur gering ist und andererseits die Reizwirkung auf das an sich aktive Knochenmark stärker hervortreten wird. Bei normaler Resistenz kann der Erfolg der Arsenwirkung verschieden sein; je nach dem das Gleichgewicht nach der einen oder andern Seite gestört wird, kann es zu einer Verbesserung oder Verschlechterung des Blutbefundes kommen. In Fällen von chronischen Blutungen wird das Arsen bei normaler minimaler Resistenz schädlich, bei herabgesetzter von Nutzen sein.

Bei der Durchführung der Untersuchungen wurde bei Kranken zuerst die maximale und minimale Resistenz sowie die Erythrocytenzahl (nach der Methode Limbecks) bestimmt und dann mit einer Arsenkur in Form von Injektionen einer 1 proz. Lösung von Natr. arsenic begonnen. Während der Kur wurden Resistenz sowohl wie Blutkörperchenzahl jeden 3. Tag bestimmt. Seltenere Untersuchungen genügen nicht, da die Schwankungen der Erythrocytenzahl während der Kur sehr stark sind. Auch bei Bestimmungen in 3tägigen Intervallen kommen Differenzen bis zu einer Million zur Beobachtung. Aus allen während der Kur gemachten Bestimmungen wurden Mittelzahlen gewonnen, die dann zeigten, ob das Arsen eine Erhöhung oder eine Herabsetzung der Erythrocytenzahl bewirkt hatte.

Die Beobachtungen am Krankenbett bestätigten die Richtigkeit der gemachten Voraussetzungen und zeigten, daß bei hoher maximaler Resistenz (unter Ausschluß innerer Blutungen) die Erythrocytenzahl anfangs stark absank ($1-1^1/_2$ Millionen), später etwas anstieg, aber stets niedriger blieb als vor Beginn der Arsenkur. Die Resistenz nahm gewöhnlich etwas ab und wies unbedeutende Erhöhungen nur bei starker Verringerung der Erythrocytenzahl auf. Am Ende der Arsenkur war die Resistenz stets gegenüber der ursprünglichen um ein Geringes herabgesetzt, aber nie wesentlich tiefer gesunken, als es der Norm entspricht. Diese geringe Resistenzabnahme, also eine nur unwesentliche



Verschiebung nach links, bedeutet, daß die Reizwirkung auf das Knochenmark nur schwach war: die Zerstörung der Blutkörperchen gleich wie die Anämie wurden unter dem Einfluß des Arsens stärker. Der Arsenversuch bestätigt somit, daß bei hoher maximaler Resistenz das Knochenmark funktionell geschwächt, erschöpft ist. Wirkt der anämisierende Faktor fort, so ist die Prognose schlecht.

Im Gegensatz zu diesen Feststellungen steigt bei Kranken mit anfänglich herabgesetzter Resistenz die Erythrocytenzahl an und die Resistenz fiel in der ersten Zeit nach Beginn der Arsenkur noch mehr ab. Die Schlußfolgerung ist: Das an jungen Elementen reiche Blut hat sich durch Hinzutreten von zahlreichen jungen Blutkörperchen weiterhin erneuert; die Zerstörung der Arsenwirkung ist gleich Null und nur die Reizung des Knochenmarks tritt in Erscheinung. Die funktionelle Kraft des Knochenmarks ist als hoch zu bewerten; die Prognose ist günstig.

Bei normaler Resistenz verzeichneten wir nach der Kur sowohl Erhöhung als auch Herabsetzung der Erythrocytenzahl.

Von Interesse sind noch Resistenzbestimmungen, die nach Beendigung der Kur vorgenommen wurden. Bei anfänglich hoher Resistenz erreicht diese nach $1^1/_2$—2 Wochen ihre ursprüngliche Höhe wieder, woraus zu ersehen ist, daß die Arsenreizung des Knochenmarks bei diesen Fällen nur von kurzer Dauer war. Die Erythrocytenzahl blieb bei einer auf 3—5 Wochen nach der Kur sich erstreckenden Beobachtung geringer als vor Beginn der Arsenkur. In derselben Zeit erreichte bei Fällen mit anfänglich herabgesetzter Resistenz diese die ursprüngliche Höhe wieder, doch blieb die Erythrocytenzahl höher als vor der Kur.

Die bei diesen Untersuchungen gemachten Feststellungen sind auf dem nachstehenden Diagramm in der Weise eingezeichnet, daß in der Mitte die normalen Werte (zwischen 0,38—0,36), rechts von ihr die erhöhten (Rechtsverschiebung), links die herabgesetzten Werte (Linksverschiebung) liegen. Neben der Krankheitsdiagnose sind je 2 Erythrocytenzahlen vermerkt, von denen die erste der vor Beginn der Arsenkur festgestellten entspricht; die 2. Zahl stellt einen Mittelwert aus allen während der Arsenkur gemachten Zählungen dar. Die erste Säule bedeutet bei jedem Fall die maximale Resistenz vor der Arsenkur, die zweite den entsprechenden Wert nach der Kur.

Das Beobachtungsmaterial zerfällt in 3 Gruppen.

1. Normale maximale Resistenz vor Beginn der Kur (8 Fälle). Eine Erhöhung der Erythrocytenzahl ist nur bei denjenigen Kranken festzustellen, die eine Linksverschiebung zeigen. Bei den übrigen Fällen entspricht einem aktiven Zustand des Knochenmarks eine Verringerung der Erythrocytenzahl unter der Wirkung der Arsenkur. Tritt bei derartigen Individuen mit normaler Resistenz und daraus zu folgernden



Links ← 0,46 0,45 0,44 0,43 0,42 0,41 0,4 0,39 0,38 0,37 0,36 0,35 0,34 0,33 0,32 0,31 0,3 → Rechts

Diagnose	Erythrocyt.
Sanus	4 800 000
	4 676 660
Sanus	4 190 000
	4 083 000
Polyarthr. chr.	4 550 000
	4 710 000
Anaemia.	3 200 000
	3 424 000
Pleuritis Tabes	3 400 000
	4 077 000
Pleuritis tbc.	4 440 000
	3 850 000
Ulcera recti	3 440 000
	3 695 000
Struma	4 180 000
	3 200 000
Pleuritis exs.	3 300 000
	3 830 000
Achylia gast.	3 380 000
	3 860 000
Vitium cord.	2 200 000
	3 023 000
Emphys. pulm.	3 690 000
	3 944 000
Myocarditis	3 350 000
	3 504 000
Diabetes mell.	4 200 000
	4 560 000
Tbc. pulmon.	3 950 000
	3 430 006?
St. post. Malariam	3 500 000
	3 587 000
Lues III	3 560 000
	3 655 060
St. post. Morb. Hyspanii	3 450 000
	4 082 000
St. post. Morb. Hyspanii	3 630 000
	4 017 000
Cancer ventr.	1 500 000
	1 376 000
Bronch. putr.	3 750 000
	2 718 000
Tbc. pulmon.	3 850 000
	3 058 000
Catarrh. ventr.	3 900 000
	3 625 000
Taenia medioc.	4 530 000
	4 087 000
Cancer ventr.	4 100 000
	3 760 000
M. Basedowi	4 370 000
	4 125 000
Bothrioc. latus	3 630 000
	3 352 000
Abscessus hep.	3 450 000
	3 055 000

Abb. 1.

Insuffizienz des Knochenmarks ein zweiter Faktor (ein hämolytisches Agens oder Blutungen) hinzu, so ist bei ihnen die Entwicklung einer ernsten Anämie zu erwarten.

2. Herabgesetzte maximale Resistenz vor Beginn der Arsenwirkung (11 Fälle), Steigerung der Erythrocytenzahl bei allen Kranken mit Ausnahme des einen (ein Patient mit Lungentuberkulose, der während der Beobachtung in sehr ungünstigen Verhältnissen lebte und hungerte). Die Individuen dieser Gruppe dürften über eine Disposition verfügen, die für die Entwicklung schwerer Anämien ungünstig ist, da das Knochenmark der Wirkung von im Körper gebildeten oder ihm zugeführten hämolytischen Giften durch Ausschwemmen zahlreicher jungen Zellen entgegenarbeiten würde.

3. Hohe maximale Resistenz (9 Fälle). Herabsetzung der Erythrocytenzahl während der Arsenkur. Die Linksverschiebung kann, wie aus dem Diagramm ersichtlich, bis zur Norm gehen, die Kranken mit hoher Resistenz dürften als für schwere Anämieerkrankung prädisponiert angesehen werden.

Die sich aus unseren Beobachtungen ergebenden Möglichkeiten, das Blut durch Arsen im negativen Sinne zu beeinflussen, ist von uns schon in der oben erwähnten Arbeit betont worden. Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, Methoden für die Gebiete der Indikationen und Gegenindikation der Arsenanwendung auszuarbeiten. Hierzu erscheint uns schon jetzt die Bestimmung der osmotischen Resistenz brauchbar, da sie uns Vorstellungen über die funktionellen Kräfte des Knochenmarks vermittelt und wie gezeigt von nicht geringer diagnostischer und prognostischer Bedeutung ist.

Die Mitteilung der noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen über die minimale Resistenz und über Kranke mit Blutungen behalten wir uns vor.



(Aus der med. Klinik der Frauenhochschule in Moskau. [Dir. Prof. W. E. Predtetschenski].)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage über die Bedeutung des konstitutionellen Moments bei der Entstehung der perniciösen Anämien.

Von

Priv.-Doz. Dr. **N. Schustrow.**

Die Bedeutung des konstitutionellen Moments bei der Entstehung perniziöser Anämien kann aus zahlreichen klinischen Beobachtungen abgeleitet werden und findet auch in manchen Tierversuchen eine Stütze. Dabei bleibt es vollkommen ungeklärt, worauf im allgemeinen und im Einzelfalle die individuelle Schwäche der blutbildenden Organe zurückzuführen ist.

Von Schaumann wird die konstitutionelle Insuffizienz des Knochenmarks als ein degeneratives Zeichen angesprochen. Diesem Gedankengang folgend, beabsichtigte ich die Resistenz der Blutkörperchen von jungen Meerschweinchen zu prüfen, deren Mütter mit Tuberkulose infiziert wurden. Es erwies sich aber, daß die Nachkommenschaft der tuberkulösen Meerschweinchen lebensunfähig waren. In weiteren Untersuchungen wurden 2 trächtige Meerschweinchen, die unter allgemein unhygienischen Lebensbedingungen gehalten wurden, stark unterernährt. Dieser Hungerversuch wurde so durchgeführt, daß die Tiere im Laufe von $1^1/_2$ Monaten nur 25 g, anstatt wie in der Norm 250—300 g, an Körpergewicht zunahmen. Die von diesen Hungertieren geworfenen Jungen kamen verspätet zur Welt, waren sehr schwächlich und wogen 40 g (statt des Normalgewichts von 65 bis 70 g). Nach der Geburt erhielten die Mütter reichlich Nahrung und der Nachwuchs erholte sich schnell. Im Alter von $1^1/_2$ Monaten wurden die jungen Tiere bei einem Durchschnittsgewicht von 300 g mit Injektionen von Phenylhydracin, (0,0015 g pro 100 g Körpergewicht täglich) behandelt. Die Tiere reagierten auf die Injektionen in gleicher Weise wie die Kontrollen.

In einer anderen Weise wurde dasselbe Problem in folgenden Versuchen angeschnitten. Mehrere Meerschweinchen wurden bei den ersten Zeichen der Schwangerschaft mit großen Dosen Phenylyhdracin behandelt, wobei bei eintretender Giftgewöhnung die Giftdosis gesteigert (bis täglich 0,02 g) wurde. Die Erythrocytenzahl hielt sich während der ganzen Zeit auf einer Höhe von $1^1/_2$—2 Millionen. Die Injektionen von Phenylhydracin wurden 2 Wochen vor dem Eintritt der Geburt unterbrochen, in anderen Versuchen bis zum Ende der Schwangerschaft fort-



geführt. Die Geburt trat rechtzeitig ein. Die von den so behandelten Tieren geworfenen Jungen wiesen keinerlei Krankheitszeichen auf, wogen 60—75 g und entwickelten sich gut. Die Erythrocytenzahl schwankte zwischen 7 und 8 Millionen bei einem Hgb-Gehalt von 115%. Im Blutbild 2—3% polychromatophile Zellen, 3—4 Normoblasten im ganzen Präparat, schwach ausgesprochene Anisocytose und ganz vereinzelte Jollykörperchen. Leukocyten 10—15 000; Neutrophile 54%, Lymphocyten 40%, Übergangsformen 4%, Eosinophile 2%. Bei einzelnen Tieren bestand Leukopenie (3—4000) mit Lymphocytose. Somit zeigte das Blut der Nachkommenschaft von vergifteten Muttertieren im allgemeinen keine Abweichung von der Norm. Diese Beobachtung entspricht klinischen Erfahrungen, nach denen die Neugeborenen von Müttern mit perniziöser Anämie einen normalen Blutbefund aufweisen (Grawitz, Wolff, Ahlfeld und Strümpell, eigene Beobachtung). Nur bei einem von Roth beschriebenen Fall wurden im Blut des Neugeborenen Veränderungen nachgewiesen.

Die Nachkommenschaft der mit Phenylhydracin behandelten Meerschweinchen wurde noch zu folgenden Versuchen verwandt. Die jungen Tiere erhielten, nachdem sie ein Körpergewicht von 300 g erreicht hatten, Injektionen desselben Giftes und zwar eine Serie der Tiere 0,0005 g, die andere 0,0015 g pro 100 g Körpergewicht täglich. Die Giftlösung wurde jeden 2. Tag frisch aus demselben Präparat angefertigt. Als Kontrollen dienten junge Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 300 g, die im übrigen unter denselben Bedingungen wie die eigentlichen Versuchstiere gehalten wurden. Das Blut wurde bei den letzteren wie bei den Kontrollen zu gleicher Zeit zur Untersuchung entnommen. Im ganzen wurden in dieser Weise 15 junge Versuchstiere von 7 anämisierten Müttern und 7 von 4 Müttern stammende Kontrolltiere untersucht.

Diese Versuche hatten folgendes Ergebnis: Der Nachwuchs der mit Phenylhydracin vorbehandelten Tiere reagierte auf Injektionen dieses Giftes viel stärker als die Kontrollen. 4 Versuchstiere gingen unter dem Einfluß von Injektionsdosen, die von den Kontrollen gut vertragen wurden, zugrunde. Die Zerstörung der Erythrocyten war bei den Versuchstieren viel intensiver, was in einer starken Differenz der Erythrocytenzahl seinen Ausdruck fand. Die maximale Differenz betrug 1 200 000. Die Giftgewöhnung entwickelte sich bei den Versuchstieren im Gegensatz zu den Kontrollen nur unvollkommen, verspätet und langsam. Die Erythrocytenregeneration war bei dem Nachwuchs der anämisierten Tiere bedeutend schwächer. Da nach meinen Beobachtungen junge Erythrocyten eine größere Widerstandskraft gegen hämolytische Gifte zeigen als alte, so muß die größere



Zerstörung der Erythrocyten bei unseren Versuchstieren darauf zurückgeführt werden, daß Regeneration und Ausschwemmung der unreifen Formen ins Blut ungenügend waren. Es muß auch hervorgehoben werden, daß Erythrocaryocyten bei den mit Phenylhydracin vergifteten Neugeborenen der mit demselben Gifte vorbehandelten Tiere schon am 5. Tage (wie beim erwachsenen Tiere) auftreten, während sie beim normalen Neugeborenen erst am 9. Tage festgestellt werden können. Diese Beobachtung spricht für einen gewissen Reizzustand des Knochenmarks, welches normalerweise unreife Elemente nur im Stadium einer sehr weit fortgeschrittenen Anämie in das Blut wirft.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die osmotische Resistenz der Erythrocyten bei von anämisierten Muttertieren neugeborenen Meerschweinchen untersucht. Sie erwies sich als, im Vergleich mit derjenigen normaler Neugeborenen, bedeutend herabgesetzt, und zwar wurden Werte von 0,4—0,33 bei den ersteren und 0,3 bei den letzteren festgestellt.

Bei der Beurteilung dieser Resultate ist zu berücksichtigen, daß beim erwachsenen Tiere die Einführung von fortlaufend gleichgroßen Dosen hämolytischer Gifte in den ersten 10 Tagen eine erhöhte osmotische Resistenz, die erst von dieser Zeit ab bis unter die Norm abfällt, hervorruft. Zur Erklärung der herabgesetzten Resistenz bei unseren jungen Versuchstieren dürfte angenommen werden, daß die Tiere das Stadium der erhöhten Resistenz schon im Mutterleibe durchgemacht hatten, und daß das Phenylhydracin die Frucht durch die Placenta hindurch erreichte.

Zusammenfassend ergibt sich, daß der Nachwuchs von mit Phenylhydracin anämisierten Meerschweinchen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber diesem Gifte gezeigt hat. Diese gesteigerte Giftsensibilität, die wir auch Disposition nennen können, bleibt wahrscheinlich das ganze Leben hindurch erhalten; ich konnte sie wenigstens bei meinen Versuchstieren im Laufe von 7 Monaten bis zu einem Jahre weiter verfolgen. Diese Disposition bildet sich durch eine langdauernde Einwirkung kleiner Dosen des hämolytischen Giftes auf das noch in Entwicklung begriffene Knochenmark aus und äußert sich in einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber dem hämolytischen Gift, sowie einer ungenügenden Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks einerseits und besonderen Reizbarkeit desselben andererseits.

Versuchen wir die gewonnenen Ergebnisse, unter Berücksichtigung der eingangs mitgeteilten Beobachtungen, denen zufolge die Anämisierung der Muttertiere vor der Schwangerschaft keinen Einfluß auf den Nachwuchs hat, auf unsere klinischen Erfahrungen zu übertragen, so führt dies zu folgenden Überlegungen. Es ist anzunehmen, daß unter den graviden Frauen eine größere Anzahl Trägerinnen von hämo-

lytischen Giften sind und trotzdem nicht an einer perniziösen Form der Anämie erkranken. Die Nachkommenschaft solcher Giftträgerinnen wird in Analogie mit unseren Versuchen mit einer Disposition für die Entwicklung einer Anämie geboren; doch ist zur Entstehung einer solchen noch das Hinzutreten eines zweiten Faktors, der Wirkung irgendeines hämolytischen Giftes notwendig. Andererseits ist der letztgenannte Faktor an und für sich und ohne gleichzeitig vorliegende Disposition nicht imstande, eine Erkrankung zu erzeugen, da das Knochenmark die Anämisierung kompensiert. Es gehören somit zur Entstehung einer perniziösen Anämie zwei Faktoren: derjenige der Disposition und die Einwirkung eines anämisierenden Agens.

Beitrag zur Frage der diagnostischen Bedeutung des Milchfiebers von Dr. E. Wetzel.

Von

Prof. Dr. **Rudolf Schmidt.**

Ohne den Wert einer Diskussion auf rein spekulativem Gebiete zu unterschätzen, möchte ich doch in dieser Hinsicht in eine nähere Erörterung der Darlegungen des Autors nicht eintreten. In meiner Arbeit „Über pyrogenetisches Reaktionsvermögen als konstitutionelles Merkzeichen, unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus" (Zeitschr. f. klin. Medizin, 85, H. 3 u. 4) habe ich mit besonderem Nachdruck darauf hingewiesen, daß in Fällen von Diabetes mellitus im allgemeinen das pyrogenetische Reaktionsvermögen stark herabgesetzt ist. Nur in dieser Richtung scheint es mir im Interesse des Problemes wichtig, an die Ausführungen des Autors einige Bemerkungen zu knüpfen.

Wenn ich auch auf Grund eines Materials von 26 Fällen persönlich überzeugt bin, daß die Herabsetzung des pyrogenetischen Reaktionsvermögens in Fällen von Diabetes mellitus bereits als eine vollkommen gesicherte neue biologische Tatsache gelten kann, so halte ich es doch für zweckmäßig, daß auch von anderer Seite in dieser Richtung mit entsprechender Umsicht durchgeführte Feststellungen gemacht werden. Denn es scheint mir nicht ausgeschlossen, daß bei der seinerzeitigen endgültigen Feststellung der Pathogenese der verschiedenen Diabetesformen die Tatsache dieses pyrogenetischen Torpors von Diabetikern mitberufen sein könnte, eine wichtigere Rolle zu spielen. Damit die diesbezüglichen Untersuchungsresultate vergleichbar seien, ist notwendig, daß bei ihrer Feststellung in einheitlicher Weise vorgegangen werde, und deshalb möchte ich auf folgende Punkte gesondert verweisen.

1. Es handelt sich bei Diabetes mellitus im allgemeinen um einen pyrogenetischen Torpor, nicht um eine absolute pyrogenetische Impotenz. Daß ein Diabetiker gelegentlich auch fiebern kann, ist ja eine schon klinisch feststehende Tatsache. Es ist daher die Dosis des pyrogenetischen Agens nichts Gleichgültiges. Bei meinen seinerzeit mitgeteilten 12 Diabetesfällen wurde als pyrogenetisches Agens stets 5 ccm Milch verwendet. Wenn man meine Befunde überprüfen will, so ist es daher nicht zweckmäßig, die doppelte Dosis anzuwenden, wie dies



Herr Wetzel tut. Es ist dies um so weniger zweckmäßig, da, wie ich an anderer Stelle (R. Schmidt und O. Kraus, Über Proteinkörpertherapie bei Tuberkulose. Med. Klin. 1919, N. 21) ausdrücklich betont habe, in Fällen von Tuberkulose, einer bei Diabetes ja bekanntlich nicht so seltenen Komplikation, große Vorsicht in der Dosierung durchaus geboten erscheint. Wir haben in solchen Fällen therapeutisch meistens mit $^1/_2$ ccm begonnen.

2. Handelt es sich darum, festzustellen, wie der Organismus pyrogenetisch in Fällen von Diabetes mellitus anspricht, so sind natürlich im allgemeinen Fälle heranzuziehen, welche klinisch keine Komplikationen im Hinblick auf Infektionsprozesse aufweisen, die also vor allem keine klinischen Anzeichen einer Tuberkuloseinfektion darbieten. Aber auch anderweitig infizierte Diabetiker (Lues! Furunkulose!) werden hier zweckmäßigerweise ausscheiden, beziehungsweise wird im Falle eines deutlich febrilen Ansprechens ein diesbezüglicher Vermerk erforderlich sein. Es unterliegt keinem Zweifel, daß durch derartige Infektionsprozesse das im allgemeinen torpide pyrogenetische Reaktionsvermögen der Diabetiker sensibilisiert werden kann.

3. Bei Abweichungen von dem Gesetze des diabetischen pyrogenetischen Torpors wird es auch zweckmäßog sein, die Eigenart des jeweiligen Krankheitsfalles genau festzustellen.

4. Wenn also Herr Wetzel schreibt: Was übrigens die Konstanz der Reaktion betrifft, so hat sich an dem hiesigen Material von Diabetikern aller Grade, von denen 8 Fälle untersucht wurden, ein gesetzmäßiges Ausbleiben der Reaktion nicht feststellen lassen. Es kamen dabei im Gegenteil dreimal Temperaturerhöhungen bis 39° vor, die allerdings erst nach 36 Stunden auftraten, während im Gegensatz dazu andere Fälle allerdings keine Temperaturerhöhung zeigten, so möchte ich für künftige Überprüfungen der von mir aufgestellten Gesetzmäßigkeit auf die früher erwähnten Gesichtspunkte besonders verweisen.

Die Zahl der von uns an der Klinik pyrogenetisch überprüften Fälle von Diabetes, einschließlich der an anderer Stelle (Zeitschr. f. klin. Med. 85, H. 3 u 4, S. 10) mitgeteilten 12 Fälle, hat sich bisher auf 26 Fälle vermehrt. Unsere Feststellungen sind folgende:

26 Fälle von Diabetes mellitus.

Reaktionsstärke	0 (unter 37° C)	I (37–38° C exkl.)	II (38–39° C exkl.)	III (39–40° C exkl.)
Zahl der Fälle	13	10	3	0

Von den 3 Fällen, welche eine Ausnahme von der Regel darstellen, war ein Fall kompliziert mit einer rechtsseitigen Pleutitis (Tuberkulose), ein Fall wies eine multiple Furunkulose auf und ein Fall ging mit konstitutionell-sklerotischem Hochdruck (über 200 mm Riva Rocci) einher.



Über den heilenden Einfluß des Erysipels auf Gewebsneubildungen, insbesondere bösartige Tumoren.

Von

Dr. **Willy Wolffheim**-Königsberg i. Pr.

Mit 5 Textabbildungen.

Die Erscheinung, daß eine Krankheit durch das Hinzutreten einer zweiten günstig beeinflußt wird, gehört sicher nicht zu den alltäglichen Erfahrungen der ärztlichen Praxis, und wenn uns ein derartiges Ereignis begegnet, so hat es besondere Bedeutung und verdient unser Interesse. Durch einen besonders frappanten Fall solcher Art, den ich in der ehemaligen Gerberschen Poliklinik zu sehen Gelegenheit hatte, wurde die Aufmerksamkeit auf einen wissenschaftlich und praktisch sehr interessanten Gegenstand gelenkt. Es handelte sich um die Einwirkung eines zufällig auftretenden Erysipels auf eine maligne Neubildung, ein Sarkom des Nasenrachenraumes mit Drüsenmetastasen.

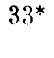
Es ist ja seit langem eine bekannte, vielfach beobachtete und beschriebene Tatsache, daß sich gewisse, eigenartige Beziehungen zwischen verschiedenen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und einem zufällig zu diesen hinzutretenden Erysipel herstellen können im Sinne eines heilenden Einflusses (Erysipèle salutaire oder curative der Franzosen), unter dem die Krankheitserscheinungen bisweilen schwinden oder doch zurückgehen können.

So berichtet u. a. Kaposi[1]), daß chronische Dermatosen wie Ekzeme, Psoriasis und selbst luetische Produkte sich unter der Einwirkung eines Erysipels mitunter zurückbilden, und E. Lang[2]) faßt seine vielfachen Erfahrungen in dieser Frage dahin zusammen, daß Erysipele speziell auf den Syphilisprozeß zuweilen einen äußerst günstigen Einfluß ausüben.

Auch Deahna[3]) und Petrowski[4]) haben nach Erysipel Abheilung von luetischen Produkten gesehen, wobei das Freibleiben von Rezidiven monate- und selbst jahrelang festgestellt werden konnte.

Noch häufiger ist wohl dieser salutäre Einfluß interkurrenter Erysipele auf den Lupus beobachtet worden. Busch[5]) schreibt diese Wir-

[1]) Kaposi, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. Wien 1893.
[2]) E. Lang, Vorl. über Pathol. und Therapie der Syphilis. Wiesbaden 1896
[3]) — zit. bei E. Lang l. c.
[4]) — zit. bei E. Lang l. c.
[5]) Berl. klin. Wochenschr. 1866, Nr. 23, S. 245 und 1868 Nr. 12, S. 137.


33*

kung allerdings nur **heftig** auftretenden Erysipelen zu, während leichtere erysipelatöse Hautentzündungen vorüberzögen, ohne den lupösen Prozeß wesentlich zu beeinflussen. Überhaupt spielt, wie wir noch sehen werden, die Intensität des Erysipels offenbar eine wichtige Rolle.

Auch Volkmann[1]) erwähnt am Schlusse seiner Abhandlung über das Erysipel „den höchst eigentümlichen Einfluß, den interkurrente Erysipele zuweilen auf die rasche Resorption entzündlich gewucherter oder indurierter Gewebe ... haben". Über ähnliche Beobachtungen berichten Cazenave[2]), Schedel[3]) und Sabatier[4]). Als besonderes Kuriosum sei noch das von A. Schmidt[5]) zitierte Verschwinden einer ganz akuten Gonorrhöe bei einem 3jährigen Mädchen nach Auftreten eines Erysipels mit 4tägigem, hohen Fieber erwähnt. Ferner weiß Bruns[6]) von Heilwirkungen des Erysipels auf Lupus und Syphilis zu berichten.

Weit merkwürdiger und wichtiger aber ist die Tatsache, daß ein Erysipel auch auf tumorartige Neubildungen Einfluß ausüben kann. Bereits aus dem Jahre 1848 liegt ein Bericht von Legrand[7]) vor, der skrophulöse Halsdrüsen in zwei Fällen nach Auftreten eines Erysipels heilen sah, und 1857 beobachtete Volkmann[8]) die Resorption von fibromatösen Narbenkeloiden des Fußrückens nach Erysipel. Solche Narbenkeloide an Rumpf und Arm nach Verbrennung sah auch Schwimmer[9]) unter einer Wundrose heilen und konnte diese Heilung lange Zeit kontrollieren. Über weitere Lymphomfälle berichtet Ricochon[10]) (leukämische) und Tschudnowsky[11]). Dieser sah auch einen Schleimpolypen der Nase nach Erysipel verschwinden[12]).

Nach diesen einleitenden Ausführungen kommen wir nun zu der Hauptfrage, die von weitaus größerer und ebenso von wissenschaftlichem, wie von praktischem Interesse ist: zu der Frage der Heilwirkung des Erysipels auf maligne Neubildungen. Hier sind denn auch die Beobachtungen und Mitteilungen in der Literatur viel zahlreicher, besonders deshalb, weil neben den Fällen von zufällig, interkurrent auf-

[1]) Hanb. d. allg. u. spez. Chirurg. (Pitha-Billroth), **1**, Abt. 2, H. 1, S. 173.

[2]) Zit. bei Volkmann l. c.

[3]) Zit. bei Volkmann l. c.

[4]) Propositions sur l'erysipèle considéré principalement comme moyen curatif dans les affections cutanées chroniques. Paris 1831.

[5]) Zentralbl. f. Gynäkol., **17**, 39. 1893.

[6]) Beitr. zur klin. Chirurg., **3**, 443, 1888.

[7]) Révue med. 4818.

[8]) l. c.

[9]) Pester med.-chirurg. Presse 1887 Nr. 37.

[10]) Gaz. hebd. 1885, Nr. 26.

[11]) Russ. Med. 1886.

[12]) Über weitere z. T. unklare Fälle vgl. Bruns, Beitr. z. klin. Chirurg., **3**, 443. 1888.



tretendem Erysipel solche zur Verfügung stehen, bei denen man eine Wundrose erzeugt hat; denn es lag ja nahe, diese höchst merkwürdige, mitunter segensreiche Eigenschaft des Erysipels in geeigneten Fällen zu Heilzwecken sich nutzbar zu machen und eine Wundrose künstlich hervorzurufen.

Um zunächst einmal einen Überblick über die bisher vorliegenden Erfahrungen in dieser Frage zu gewinnen, habe ich aus der Literatur die mir zugänglich gewordenen Fälle von Heilwirkung eines Erysipels auf maligne Neubildungen zusammengestellt und chronologisch geordnet.

In der ersten Rubrik müssen wir diejenigen Fälle zusammenfassen, die ja den Ausgangspunkt für alle weiteren Beobachtungen und Versuche bildeten, in denen ein Erysipel zu einer malignen Neubildung zufällig hinzutrat (das sog. interkurrente Erysipel).

Auch unser eingangs erwähnte Fall gehört hierher. Ich möchte die Schilderung dieses von mir selbst beobachteten Falles an dieser Stelle einschalten:

Es handelte sich um einen 62jährigen Mann, der angab, vor etwa 3 Jahren eine kleine Geschwulst am linken Unterkiefer bemerkt zu haben, später auch auf der rechten Seite. Er sei stark schwerhörig geworden und habe etwa 36 Pfund an Körpergewicht verloren. 2 Geschwülste am Hals seien ihm operiert, auch sei er mit Röntgenstrahlen behandelt worden.

Als er uns aufsuchte, bot er folgendes Krankheitsbild dar: An der linken Halsseite fand sich ein hühnereingroßes Drüsenpaket und rechts, unterhalb der Ohrmuschel beginnend, bis an den Kieferwinkel nach unten und hinten sich ausdehnend ein gänseeigroßer Drüsentumor. Die Haut darüber war verschieblich, die Oberfläche unregelmäßig gestaltet. Der Nasenrachenraum war völlig erfüllt von Tumormasse, die bis zum unteren Rande des Gaumensegels hinabreichte und sowohl beide Choanen als die Tubengegenden total verlegte. Die Trommelfelle waren beiderseits eingezogen, Flüstersprache war beiderseits nur 30—40 cm hörbar. Eine Probeexcision aus dem Tumor ergab zunächst keine sichere histologische Diagnose (wahrscheinlich war das Tumorgewebe nicht in den tieferen Schichten gefaßt worden).

Da bekam der Pat. plötzlich ein vom rechten äußeren Gehörgang ausgehendes Erysipel der rechten Gesichtshälfte mit hohem Fieber. Während der Erkrankung ist eine Untersuchung des Rachens und Nasenrachenraumes nicht vorgenommen worden. Um so größer war unsere Überraschung, als sich nach etwa 3 Wochen, nach Ablauf der Rose, bei der Untersuchung des Nasenrachenraumes zeigte, daß der Tumor fast völlig verschwunden war. Nur noch am oberen Drittel des Vomer erkannte man bei der postrhinoskopischen Spiegelung einen hellrot gefärbten Tumorrest von höchstens Erbsengröße (Abb. 1).

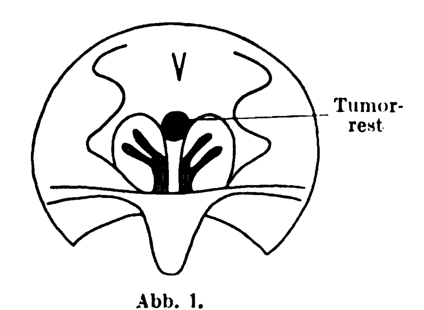


Abb. 1.

Die Choanen und Tubenostien sind ganz frei. Dementsprechend fühlt sich der Pat. auch subjektiv bedeutend gebessert, die Nasenatmung, die völlig behindert gewesen war, ist ganz frei und die Hörfähigkeit hat sich erheblich gebessert (Flüstersprache beiderseits etwa 5 m). Von den großen Halsdrüsenmetastasen ist



alles bis auf eine etwa walnußgroße Drüse am rechten Kieferwinkel gleichfalls verschwunden. Dieselbe wird exstirpiert und histologisch als Rundzellensarkom diagnostiziert.

Wir konnten also die Feststellung machen, daß ein großes Rundzellensarkom des Nasenrachenraums mit ausgedehnten Drüsenmetastasen unter der Einwirkung eines Erysipels in kurzer Zeit bis auf geringe Reste verschwunden war.

Solche fast wie ein Wunder wirkende Beobachtungen sind nun nicht vereinzelt. Soweit ich sehen konnte, war Busch[1]) der erste, der im Jahre 1868 zwei Fälle von Heilwirkung eines interkurrenten Erysipels mitgeteilt hat. Der erste Fall betraf sarkomatöse Hautgeschwülste. Nach der Excision einer Geschwulstpartie trat eine heftige Wundrose auf, welche die Tumoren in kurzer Zeit zur völligen Resorption brachte. Die Heilung konnte noch nach Monaten nachgeprüft werden. Im zweiten Fall verkleinerte sich im Laufe von 8 Tagen ein kinderkopfgroßes Drüsensarkom der linken Halsseite unter einem Erysipel auf Apfelgröße, auf der rechten Seite schwand der mannsfaustgroße Tumor völlig.

Ein besonders instruktiver Fall, der außerdem mit dem unsrigen eine große Ähnlichkeit hat, ist von Biedert[2]) im Jahre 1886 mitgeteilt worden. Es handelte sich auch um ein Rundzellensarkom der Mund- und Rachenhöhle und des Nasenrachenraumes, mit Fortsätzen nach der Nase und dem Auge. Der Zustand des Patienten war sehr bedrohlich, wegen akuter Asphyxie mußte die Tracheotomie vorgenommen werden. An diese schloß sich ein Erysipel an, das 6 Tage mit hohem Fieber anhielt. Unter der Wundrose verschwand das Sarkom völlig und ist über 2 Jahre — so lange konnte die Patientin kontrolliert werden — nicht wiedergekommen.

Bruns[3]) beobachtete im Jahre 1888 die völlige Heilung eines rezidivierten Melanosarkoms des Mamma unter einem hinzutretenden Erysipel. Die Kontrolle erstreckte sich auf viele Jahre und konnte dauerndes Freibleiben konstatieren.

Coley[4]) teilt einen Fall von Rundzellensarkom des Unterkiefers mit, das nach 5maligen Rezidiven unter einem akzidentellen Erysipel verschwand und noch nach Jahren geheilt blieb. Desgleichen berichtet Wyeth[5]) von der Heilung eines Sarkoms des Beines. Die Kontrolle erstreckte sich über 5 Jahre.

Neueren Datums — aus den Jahren 1895 und 1897 — sind Mitteilungen von Czerny[6]), der in zwei Fällen von Mammacarcinom völlige

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1866, Nr. 23, S. 245 und 1868, Nr. 12, S. 137.
[2]) Dtsch. med. Zeitung 1886, Nr. 4.
[3]) Beitr. z. klin. Chirurg., **3**, 443. 1888. S. 443.
[4]) Americ. Journ. of the med. sciences 1893, S. 487.
[5]) Journ. of the Amer. med. assoc. 1894, S. 985.
[6]) Münch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 36, S. 833.



Heilung nach interkurrentem Erysipel eintreten sah, wobei in dem einen Falle nach 2, in dem anderen sogar nach 6 Jahren das Freibleiben von Rezidiven konstatiert werden konnte.

Kurz erwähnen möchte ich als Gegensatz noch einen Fall von Neelsen[1]), der von einer rapiden Wucherung und Ausbreitung eines Mammacarcinoms nach zwei schweren Erysipelfällen berichtet.

Es findet sich außer den mitgeteilten noch eine ganze Reihe weiterer Fälle in der Literatur, die ich aber hier nicht zugrunde legen möchte, da es sich um mehr oder weniger zweifelhafte Beobachtungen handelt. So drei Fälle von Epithelcarcinom des Gesichts (Mosengeil, Hahn); ich verweise im übrigen auf die Mitteilungen von Bruns[2]). Ein Überblick über die oben geschilderten Fälle von zufällig entstandenem Erysipel ergibt, daß im ganzen sieben Sarkome und zwei Carcinome beschrieben worden sind. Von den sieben Sarkomen kamen unter der Rose alle sieben zum Rückgang, bei fünf konnte Heilung lange Zeit kontrolliert werden, bei einem — dem unsrigen — ist ein Rezidiv nach sechs Wochen zu verzeichnen, und bei einem wurde die weitere Beobachtung durch den Exitus beendet. Von den zwei Carcinomen wird jahrelang vorhaltende Heilung berichtet. Zusammenfassend wäre also als Dauererfolg zu bezeichnen: von neun malignen Tumoren sieben Heilungen durch interkurrentes Erysipel.

I. Zufällig entstandene (interkurrente) Erysipele.

Art der Neubildung	Autor	Jahr	Erfolg	Kontrolle
Multiple Sarkome der Gesichtshaut	Busch	1868	Heilung	mehrere Monate
Sarkom der Halsdrüsen	Busch	1868	Bedeutender Rückgang	exitus
Rundzellensarkom der Nase, Mund- und Rachenhöhle	Biedert	1886	Heilung	2 Jahre
Melanotisches Sarkom der Mamma	Bruns	1888	Heilung	viele Jahre
Rundzellensarkom des Unterkiefers	Coley	1893	Heilung	mehrere Jahre
Sarkom des Beines	Wyeth	1894	Heilung	5 Jahre
Sarkom des Nasenrachenraums	Wolffheim	1919	fast völliges Verschwinden	Rezidiv nach 6 Wochen
Mammacarcinom	Czerny	1895	Heilung	2 Jahre
Mammacarcinom	Czerny	1895	Heilung	6 Jahre

Nachdem nun einmal die gelegentliche Heilkraft von Erysipelen auf maligne Neubildungen feststand, lag natürlich der Gedanke nahe,

[1]) Zentralbl. f. Chirurg., 1884, Nr. 44, S. 729.
[2]) l. c.



das, was die Natur — wenigstens zur erwünschten Zeit — relativ selten schafft, auf künstlichem Wege in dazu geeigneten Fällen zu erzeugen.

Die Anlegung eines artifiziellen Erysipels kann nun — zunächst einmal rein theoretisch betrachtet — auf verschiedene Weise vorgenommen werden. Einmal kommen die absichtliche Übertragung von einem erysipelerkrankten Menschen aus durch Kontakt, durch Anlegen von mit Wundrose infiziertem Verbandmaterial auf die vorher irgendwie verletzte Haut und ähnlichen Manipulationen in Frage. Eigentümlicherweise ist leider diese Art der Übertragung — und das gilt, wie wir später sehen werden, von der künstlichen Erzeugung des Erysipels überhaupt — außerordentlich schwer durchzuführen, so sehr infektiös das Erysipel doch eigentlich ist; man denke an die Endemien in Hospitälern, besonders in der voraseptischen Zeit. Das ist um so bedauerlicher, als gerade dieser Weg der Kontaktinfektion am erstrebenswertesten erscheinen muß, weil er ja den natürlichen Verhältnissen, wie wir sie bei einer Spontaninfektion finden, am nächsten käme.

Von vornherein wird man sich aber — und das gilt natürlich wieder für sämtliche Methoden der künstlichen Erysipelerzeugung — darüber klar sein müssen, daß ein Erysipel ja leider eine sehr differente Sache ist, daß man nur zu oft der Ausbreitung der Wundrose und ihren schweren, häufig deletären Folgen machtlos gegenüberstehen und sich oft verzweifelt wird eingestehen müssen: „Die ich rief, die Geister, werd' ich nun nicht los." Daß daher die Indikationsstellung für den Versuch einer Erysipelerzeugung eine eng begrenzte sein muß, erscheint wohl verständlich und wird noch präziser festzulegen sein.

Busch[1]) war wiederum der erste, der, veranlaßt und ermutigt durch die zwei von ihm selbst beobachteten, oben geschilderten Fälle von günstiger Beeinflussung von Sarkomen durch Spontanerysipele an die künstliche Erzeugung einer Wundrose ging; und zwar verlegte er den Kranken — es handelte sich um ein inoperables Drüsensarkom des Halses mit rapidem Wachstum — nach Anlegung eines Brandschorfes in die Ecke eines Saales, in der jeder Kranke mit offenen Wunden eine Wundrose zu akquirieren pflegte. Der Versuch war von Erfolg gekrönt und der Tumor ging unter dem Erysipel rasch zurück; dann aber fand sich ein Rezidiv, und eine Wiederholung des Versuches mißlang. Der Fall beweist wiederum, daß ein Erysipel den Zerfall von Geschwulstmassen hervorrufen kann, er unterscheidet sich im Prinzip nicht wesentlich von den oben geschilderten Fällen von Spontanerysipel.

Trotz der interessanten und ermutigenden Erfolge bei den Spontanerysipelen blieb dann die ganze Frage lange Zeit scheinbar unbearbeitet, einmal wohl deswegen, weil sich die Schwierigkeit der künstlichen Er-

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1868, Nr. 12, S. 137.



zeugung der Wundrose herausgestellt hatte, und dann, weil mangels der Kenntnis der Ätiologie des Erysipels von einer wissenschaftlich begründeten Methodik keine Rede sein konnte. Erst als Fehleisen[1]) im Jahre 1881 der Nachweis der Erysipelerreger und 2 Jahre später ihre Züchtung gelungen war, kam die Frage von neuem in Fluß, und es war Fehleisen selbst, der mit Reinkulturen seiner Erysipelkokken Impfungen zu kurativen Zwecken vornahm.

Seine Versuche erstrecken sich auf fünf Fälle: ein Mammacarcinom zeigte unter der Einwirkung des Erysipels vollständigen Rückgang, bei zwei weiteren Mammacarcinomen ließ sich nur eine teilweise Verkleinerung feststellen; dasselbe war bei multiplen Sarkomen der Haut der Fall, während ein Sarkom der Orbita unbeeinflußt blieb. Einen Bericht über den weiteren Verlauf der zum Teil erfolgreichen Fälle habe ich leider nirgends finden können.

Ein Jahr darauf, 1884, wurde von Janicke und Neisser[2]) in Breslau ein Fall von inoperablem Mammacarcinom veröffentlicht. Der Erfolg der Impfung war insofern ein günstiger, als eine sehr intensive Beeinflussung des Tumors durch die Impfwundrose, eine erhebliche Verkleinerung in wenigen Tagen festgestellt werden konnte, eine Drüsenmetastase in 4 Tagen sogar völlig verschwand. Die weitere Beobachtung wurde durch den Exitus vereitelt. Über die histologische Untersuchung durch Neisser wird noch zu berichten sein.

Im Gegensatz zu diesen teilweise günstigen Erfahrungen stehen Beob-

II. Impfungen mit Erysipelkokken (Kulturen).

Art der Neubildung	Autor	Jahr	Erfolg	Kontrolle
Sarkom der Halsdrüsen	Busch	1868	vorübergehend	Rezidiv
Carcinom der Mamma	Fehleisen	1883	vollständige Resorption	
2 Carcinome der Mamma	Fehleisen	1883	Verkleinerung	
Multiple Fibrorsarkome der Haut	Fehleisen	1883	Verkleinerung	
Sarkom der Orbita	Fehleisen	1883	negativ	
Carcinom der Mamma	Janicke-Neisser	1884	Verkleinerung	exitus
Carcinom der Mamma	Holst	1888	negativ	
Carcinom der Mamma	Feilchenfeld-Fehleisen	1888	negativ	exitus
Sarkom der Lendengegend	Coley	1893	Schwund	Rezidiv
Sarkom der Gaumenmandeln	Coley	1893	Stillstand	20 Monate

[1]) Fehleisen, Die Ätiologie des Erysipels. Berlin 1883.
[2]) Zentralbl. f. Chirurg., 1884, Nr. 25, S. 401.



achtungen von Holst[1]), der bei einem Mammacarcinom ohne Erfolg impfte und von Feilchenfeld[2]), dessen Fall — auch ein Mammacarcinom — durch Fehleisen selbst geimpft, nach 4 Tagen ad exitum kam, ohne daß eine Einwirkung durch das Impferysipel hätte wahrgenommen werden können.

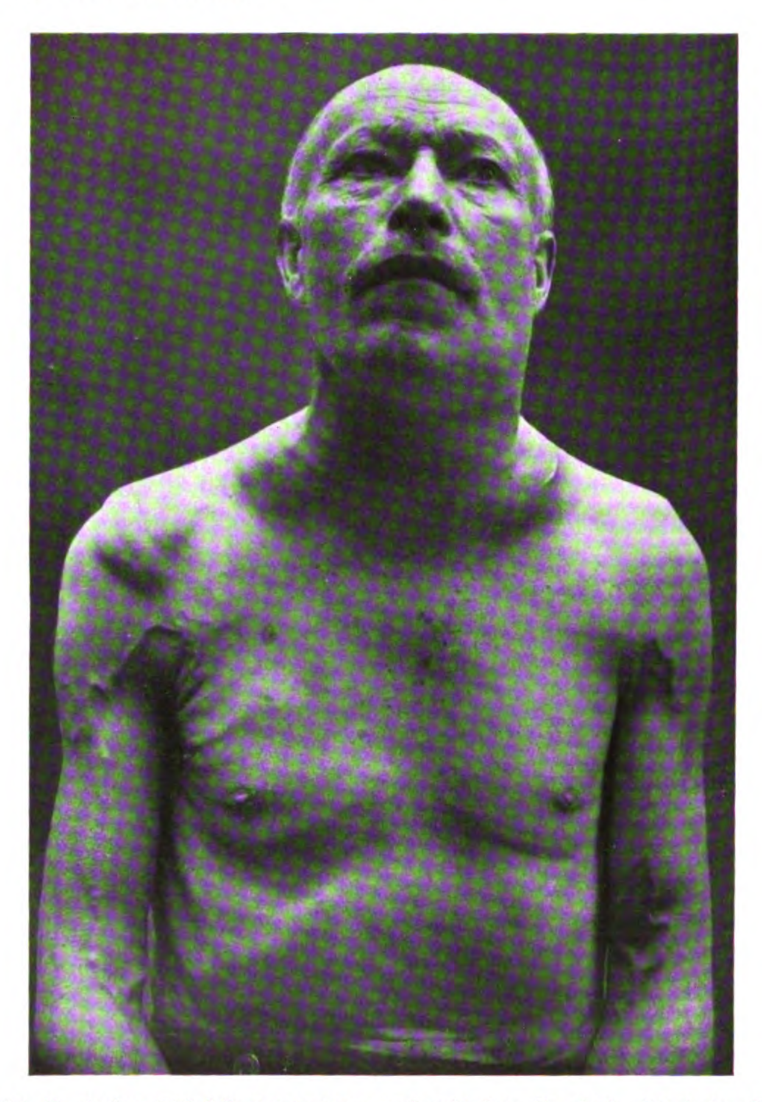


Abb. 2 zeigt die starken Halsdrüsenmetastasen und außerdem die stark ektasierten Hautvenen des Oberarms als Zeichen der venösen Stauung im Gebiete der Vena cava sup. durch einen Mediastinaltumor.

Auch Coley[3]) machte bei zehn Fällen Versuche mit der Inoculation von Streptokokkenkulturen. Die Erzeugung eines Erysipels gelang aber

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1888, 2. Jahrg., III, 13.
[2]) Arch. f. klin. Chirurg. (Langenbeck) 1888, **37**, 834.
[3]) The Americ. Journ. of med sc. May 1893.



nur 3 mal: Ein Sarkom der Lendengegend mit Leistendrüsenmetastasen verschwand, rezidivierte aber; ein Gaumenmandelsarkom blieb 20 Monate lang stationär, ohne zu schwinden, während die regionären Drüsen völlig zurückgingen. (Siehe Tabelle II S. 513.)

Über die Methode dieser Impfungen mit Reinkulturen von Erysipelkokken wird von den Untersuchern, besonders von Fehleisen, angegeben, daß die Impfung an sich zuverlässig sei und in den meisten Fällen nach 12—60 Stunden das gewünschte Erysipel hervorrufe. Das Material stellte eine Kultur, auf Fleichinfusgelatine oder ähnlichen Nährböden gezüchtet, dar, von der eine kleine Partie in die vorher scarifizierte Haut über dem Tumor eingerieben wurde. Wenn Fehleisen als Erklärung dafür, daß die Impfung in einem Falle resultatlos blieb, angibt, der Patient sei vielleicht durch eine wenige Monate vorher überstandene Rose immun geworden, so spricht dagegen die Tatsache, daß Erysipele bekanntlich große Neigung zum Rezidivieren haben, also scheinbar keine Immunität hervorrufen.

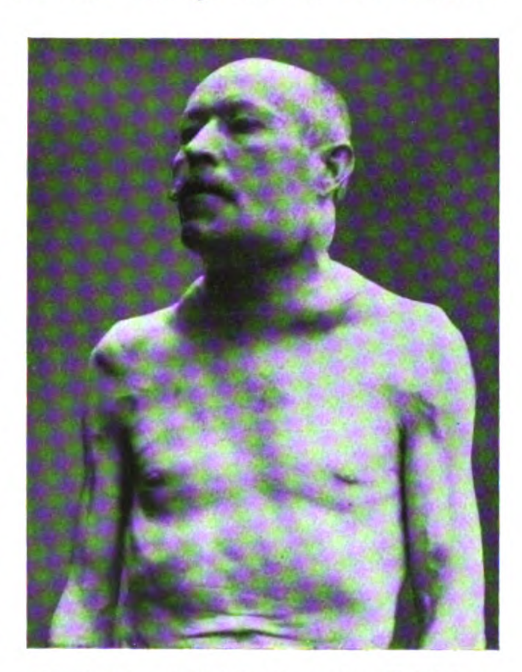


Abb. 3 zeigt gleichfalls die starken Halsdrüsenmetastasen und die ektasierten Hautvenen des Oberarms als Zeichen der venösen Stauung im Gebiete der Vena cava sup. durch einen Mediastinaltumor.

Der Optimismus Fehleisens und anderer Autoren hinsichtlich der Möglichkeit, überhaupt zur Erzeugung eines Impferysipels zu gelangen, wird von vielen Untersuchern nicht geteilt, und ein Hauptgrund, weshalb so relativ wenige Versuche in dieser Richtung veröffentlicht worden sind, liegt sicherlich in der Tatsache begründet, daß es außerordentlich schwer ist, ein Erysipel künstlich zu erzeugen.

Ich selbst konnte mich, wie ich im folgenden schildern will, hiervon überführen.

Unser Fall von Sarkom des Nasenrachenraumes hatte — wie oben berichtet — seinen Tumor unter dem Spontanerysipel fast ganz verloren und war als fast geheilt entlassen worden. Bereits nach 6 Wochen stellte sich der Pat. erneut vor. Er klagte wieder über Verstopfung der Nase mit Schwerhörigkeit. Durch die Untersuchung wurde ein Rezidiv festgestellt. Die Halsdrüsen beiderseits — besonders links — sind wieder groß und hart geworden und breiten sich flächenhaft aus (Abb. 2 und 3).

Auch der Tumor im Nasenrachenraum ist wieder gewachsen: Das Gaumensegel wird links vorgewölbt, der Tumor verlegt den ganzen Nasenrachenraum und läßt nur etwa in der Mitte einen schmalen Spalt frei (Abb. 4).



Auf dem linken Ohr wird Uhrticken auch ad concham nicht gehört (Verlegung der Tube). Nun kommt noch ein Neues hinzu: Das linke Stimmband steht völlig unbeweglich in Kadaverstellung, das rechte schwingt über die Mittellinie (linksseitige Recurrensparese durch einen Mediastinaldrüsentumor). Bei der Röntgendurchleuchtung der Brust findet sich ein großer Schatten im vorderen oberen Mediastinum, der sich hauptsächlich nach links erstreckt und bis zum 2. Intercostalraum hinabreicht. Das hintere Mediastinum ist relativ frei. Perkutorisch ist eine entsprechende Dämpfung feststellbar (Abb. 5).

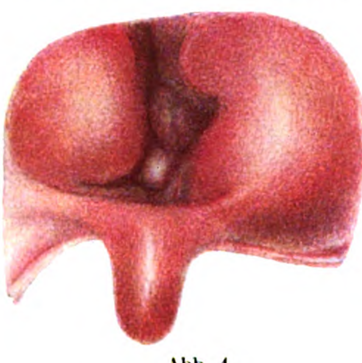


Abb. 4.

Angesichts dieses Befundes, und da die Malignität, insbesondere das rasche Fortschreiten des Prozesses und die Inoperabilität feststand, machte ich dem Pat. — fußend auf den teilweise günstigen Erfolgen früherer Untersucher — den Vorschlag, ein Erysipel künstlich zu erzeugen, in der Hoffnung, dadurch ein Verschwinden oder doch wenigstens wieder einen Rückgang und subjektive Besserung zu erzielen, wie es sich nach dem Spontanerysipel ja gezeigt hatte.

Zunächst brachte ich Bindenmaterial und Eiter von einem bei uns gerade liegenden Erysipelfall auf die zuvor scarifizierte Haut des Pat. Der Erfolg war negativ.

Sodann war es mir durch das freundliche und dankenswerte Entgegenkommen von Herrn Professor Samter möglich, von einem frischen Erysipelfalle des Beines — mit großem Absceß — Eiter und ein Gewebestück vom Rande des Abszeßkraters auf Bouillon und Ascites-Bouillon zu verimpfen. Bis zur Verwendbarkeit dieser Kulturen hatte ich inzwischen den frisch entnommenen Eiter in die scarifizierte Haut des Pat. eingerieben, ein Gewebestück durch Verband darauf fixiert; der Erfolg war wiederum negativ. Am nächsten Tage war in der Bouillon eine Reinkultur von Streptokokken gewachsen, die als typische Erysipelstreptokokken identifiziert wurden. Außerdem wurde ein Agressin aus abgetöteten Streptokokken hergestellt und kurz vor der Injektion der lebenden Bacillen eingespritzt. Dann rieb ich eine Aufschwemmung von lebenden Streptokokken (2000 Millionen Keime in 1 ccm) in eine scarifizierte Hautpartie über den Halsdrüsenmetastasen ein.

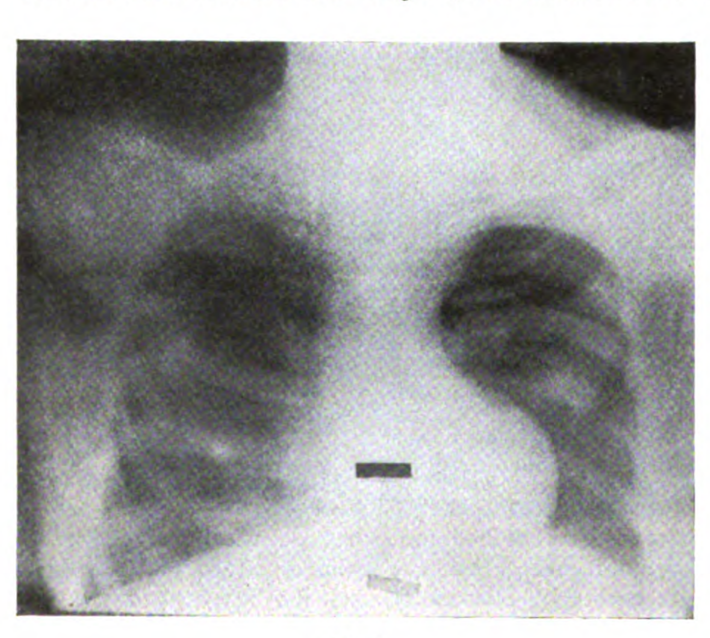


Abb. 5.



Die Temperatur war abends 37,4, am nächsten Morgen normal. Da mir dieser Infektionsmodus nicht sicher genug zu sein schien, machte ich am nächsten Tage eine Injektion von $^1/_2$ ccm der lebenden Streptokokken in das oberflächliche, subcutane Gewebe. Der Erfolg blieb negativ, es war nicht einmal eine Temperaturerhöhung festzustellen. (Um mich von der Lebensfähigkeit der Kokken zu überzeugen, wurde ein Teil der zur Injektion benutzten Bouillon auf Ascitesagar verimpft. Es wuchsen reichlich Streptokokken.)

4 Tage später machte ich erneut eine Injektion von $^1/_2$ ccm einer frischen Streptokokkenaufschwemmung kombiniert mit Staphylococcus pyogenes albus unter die Haut der linken Halsseite und rieb einen Teil der Aufschwemmung außerdem rechts ein. Wieder zeigte sich keinerlei Veränderung, nicht einmal Temperaturerhöhung.

Am folgenden Tage spritzte ich deshalb $^1/_4$ ccm Kondenswasser einer Schrägagarkultur von Streptokokken ein. Abends stieg die Temperatur auf 38,3, war aber am nächsten Morgen wieder abgefallen. Auch sonst trat keinerlei Veränderung im Zustand des Patienten ein. Die Impfversuche waren damit völlig mißglückt. (Die zur Impfung benutzten Streptokokken hatten — nebenbei bemerkt — höchstens 2 Nährbodenpassagen hinter sich.) Herrn Prof. Selter und Herrn Dr. Hilgers danke ich auch an dieser Stelle für ihre Unterstützung.

Somit fand ich die Angaben und Erfahrungen früherer Untersucher über die großen Schwierigkeiten, die sich der willkürlichen Hervorrufung eines Erysipels entgegenstellen, durchaus bestätigt. Wenn wir uns nach der Ursache dieser Schwierigkeiten fragen, wenn wir uns wundern, daß — wie in unserem Falle — es nicht immer gelingt, selbst von einem frischen Erysipel oder einer Reinkultur aus eine Impfwundrose hervorzurufen, so müssen wir zur Erklärung dieser Tatsache die bakteriologischen Anschauungen zugrunde legen, wonach der von Fehleisen entdeckte Streptokokkus nicht etwa, wie man lange Zeit annahm, als der spezifische Erreger der Wundrose anzusehen ist. Vielmehr ist durch eine große Reihe von Versuchen, auf die ich hier nicht näher eingehen kann [Koch, Marbaix und Petruschky[1])], besonders durch Versuche, durch die eine Erysipelimpfung beim Menschen durch Streptokokken gelang, die nicht von einem Erysipel, sondern irgend sonst woher, z. B. aus Peritonealeiter, von einer Sepsis usw. stammten, die Lehre von der Spezifität des Erysipelstreptokokkus erschüttert worden. Dasselbe gilt übrigens von dem früher fälschlich als besondere Spezies angesehenen Streptococcus puerperalis. So ist längst [z. B. durch Wegscheider[2]) und Sippel[3])] beobachtet worden, daß die Übertragung von Puerperalfieber auf Wöchnerinnen durch Hebammen, die mit Erysipel behaftet waren oder mit Erysipelkranken zu tun gehabt hatten, zustande kommen kann.

Unterscheidungen der Streptokokken nach klinischen und pathologischen Gesichtspunkten (also als Erysipel-, Puerperalstreptokokken usw.)

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **23**, 142. 1896.
[2]) Berl. Ges. f. Geburtsh., **16**, 178.
[3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 19.



sind demnach nicht angängig. So können dieselben Streptokokken Erysipele wie phlegmonöse Eiterungen, Puerperalfieber wie Septikämien usw. hervorrufen. Wie es nun kommt, daß von derselben Streptokokkenart das eine Mal dieses, das andere Mal jenes Krankheitsbild erzeugt wird, ja, daß Übergänge von dem einen Bild zum andern beobachtet werden (z. B. Übergehen eines Erysipels oder einer lokalen Eiterung in eine Sepsis), und daß schließlich in manchen Fällen selbst bei gesteigerter Infektionsmöglichkeit, also bei absichtlichen Impfversuchen, gar keine Erkrankung sich zeigt, das kann an einer Reihe von Faktoren liegen: Als die wichtigsten werden die Virulenz und die Disposition anzusehen sein, und man wird ein gewisses Wechselverhältnis zwischen der Virulenz des infizierenden Streptokokkus und der Widerstandskraft des infizierten Individuums annehmen müssen. Ferner wird auch der Ort der Infektion eine Rolle spielen. Nach von Lingelsheim[1]) ist jeder Streptococcus longus, unabhängig von seiner Herkunft, zur Erzeugung eines Erysipels befähigt, sobald er bei genügender Menschenvirulenz in eine oberflächliche Hautwunde eindringt. Doch spielt für das Haften der Infektion auch die Disposition eine Rolle, und zwar können wir neben der allgemeinen Disposition des Körpers auch eine lokale annehmen. So findet man, daß gewisse Berufsklassen, deren Haut besonderen Schädigungen ausgesetzt ist, besonders gern vom Erysipel heimgesucht werden, z. B. Köchinnen, Bäcker, Fleischer, Schlosser. Ferner sind Frauen mit zarter Haut gefährdeter als Männer, zarthäutige blond- oder rothaarige Individuen mehr als derberhäutige dunkelhaarige.

Man kann demnach nicht ohne weiteres darauf rechnen, durch Streptokokken, die von einem Erysipel stammen, wieder ein Erysipel zu erzeugen, wie man etwa mit sicher spezifischen Erregern, z. B. Gonokokken eine Gonorrhöe, Spir. pallida eine Lues usw. hervorrufen kann. An diese Verhältnisse muß man denken, wenn man die Impfversuche mit Streptokokken zur Erzielung eines Erysipels in einem großen Teil der Fälle scheitern sieht.

Ich habe nunmehr noch über Versuche zu referieren, die sich mit der Behandlung mit Erysipeltoxinen und Erysipelserum zum Zwecke der Beeinflussung maligner Neubildungen befaßten.

Nachdem durch eine ganze Reihe von Fällen, über die ich oben berichtet habe, der salutäre Einfluß der Wundrose auf Neubildungen festgestellt war, kam man auf den Gedanken, ob man nicht vielleicht mit den Kulturgiften der Streptokokken ähnliche Erfolge erzielen könne, wie mit den Kokken selbst. Dabei ging man von der Idee aus, daß vielleicht in den toxischen Eiweißverbindungen der Erysipelerreger, wie solche besonders seit den Untersuchungen von Brieger und Fraenkel

[1]) Handb. d. pathogenen Mikroorg. (Kolle u. Wassermann), 4, 475.



in dem Zelleib der Mikroorganismen angenommen werden, diejenige Substanz in irgendeiner Form enthalten sei, auf deren Wirkung der kurative, geschwulstzerstörende Einfluß der Wundrose zurückzuführen ist. Denn die Frage, in welcher Weise eigentlich die Wirkung des Erysipels auf Neubildungen überhaupt erfolge, ist bis heute ungeklärt.

Die Gründe aber, die zu Versuchen mit den Kulturgiften einluden, sind klar: 1. die Vermeidung der großen Gefahren einer Erysipelinfektion, 2. die Möglichkeit, die Behandlung nach Erfordernis beliebig oft zu wiederholen und 3. vor allem die Möglichkeit einer Dosierung.

Soweit ich sehen konnte, war Lassar[1]) der erste, der mit den Kulturgiften von Streptokokken Injektionsversuche bei einem Lupuscarcinom vornahm, die aber ohne Erfolg waren. Lassar selbst kritisiert seine fehlgeschlagenen Versuche mit dem Hinweis darauf, „daß das tote Bakteriengift keineswegs dieselbe antagonistische Energie zu haben brauche, wie sie den lebenden Kokken innewohne, ob diese nicht vielmehr an aktive Lebensvorgänge selbst gebunden sei". Um der geschichtlichen Wahrheit zu genügen, sei erwähnt, daß E. Braatz[2]), damals bei Czerny, unabhängig von Lassar darauf hingewiesen hatte, daß man versuchen müsse, „ob es nicht möglich sei, aus Kulturen des Erysipelaskokkus jene Substanz darzustellen, welche auf Sarkome und Carcinome zerstörend wirkt".

Spronck[3]) in Holland experimentierte in ähnlicher Weise wie Lassar an Hunden mit den verschiedensten Tumoren und dann auch bei Menschen und erzielte mit seinen Streptokokken — Toxin — Injektionen unter 8 Sarkomfällen teilweise günstige Erfolge, während 17 Epitheliome im allgemeinen unbeeinflußt blieben.

Sodann ist es vor allem W. B. Coley[4]) am Cancerhospital in New York gewesen, der in den Jahren 1893 bis 1896 die Untersuchungen mit Injektionen von Streptokokken-Toxinen in großem Umfange ausgeführt und teilweise positive Resultate damit erzielt hat. Coley benutzte zu seinen Injektionen Toxine, die er aus einer Kombination von Erysipelkokken, die er stets tötlich verlaufenen Fällen entnahm, mit dem Bacillus prodigiosus gewann, da nach Roger[5]) „das gleichzeitige Einbringen von Bac. prodig. neben Streptokokken bei der Tierinfektion die Virulenz von virulenzschwachen Streptokokken steigern soll". Das so gewonnene Toxin stellte eine Flüssigkeit von hoher Toxizität dar,

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 29, S. 898.

[2]) Dtsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 27, S. 857.

[3]) Ann. de l'Institute Pasteur, **6**, 883. 1892.

[4]) Med. Record XLVIII January 19, 1895, New York; Ebenda May 18, 1895; Derselbe, Amer. Journ. of the med. Soc. Juli 1894 und Mai 1893; Ebenda CXII, 3. 896.

[5]) Révue de méd. 1892, Nr. 12, S. 929.



die schon in kleinen Dosen hohes Fieber, Schüttelfröste, Herpes labialis usw. machte. Die Injektionen wurden in den Tumor hinein vorgenommen; nur zum Teil auch entfernt davon.

Coley behandelte so im ganzen 37 Sarkome, 19 Carcinome und 3 Tumoren mit zweifelhafter Diagnose. Hiervon verzeichnet er 8 Sarkome als geheilt, 8 Sarkome als vorübergehend gebessert, 1 Sarkom mit günstiger Aussicht und bei 8 Carcinomen zwar mehrfach Stillstand und Besserungen, aber keine sicheren Heilungen. Die Spindelzellensarkome und Mischformen zeigten sich angeblich besser beeinflußbar als Rundzellensarkome.

Coley behandelte zuletzt hauptsächlich Sarkome mit einem von Parke, Davis Co. verfertigten Präparat[1]).

Des weiteren hat Répin[2]) mit subcutanen und auch intravenösen Injektionen von Streptokokkentoxinen bei Sarkomen und Carcinomen teilweise günstige Erfolge erzielt. Ebenso berichtet Johnson[3]) über einen so behandelten und geheilten Fall von Sarkom des Zungengrundes.

Czerny[4]), der die Coleyschen Versuche nachprüfte, sah bei einem Sarkom der Parotisgegend einen wesentlichen Rückgang; bei drei Nasenrachensarkomen und vier Carcinomen war die Beobachtung noch nicht abgeschlossen, es konnte aber teilweise Erweichung und Einschmelzung des Tumors konstatiert werden. Czerny kommt zu dem zusammenfassenden Urteil, daß die Injektionen auf sarkomatöse Geschwülste einen spezifischen Einfluß ausüben und unter günstigen Umständen die Heilung herbeiführen können; bei Carcinomen dagegen höchstens eine Verlangsamung des Wachstums, aber keine Heilung zu veranlassen scheinen.

Friedrich[5]) dagegen, der in ähnlicher Weise 13 Carcinome, vier Sarkome und zwei Lymphosarkome behandelte, kommt zu dem Resultat, daß ein spezifischer Antagonismus zwischen Streptokokkenkulturgiften und Neubildungsprozessen mit hoher Wahrscheinlichkeit als nicht bestehend anzusehen ist. Den in einigen Fällen bis zur völligen Eliminierung der Geschwulst eingetretenen nekrotischen Zerfall deutet er als einen rein örtlichen Vorgang auf Grund von Ernährungsstörungen des Tumors, wobei man den Einwand erheben muß, daß diese Deutung nur zutreffen kann, wenn die Injektionen in den Tumor selbst oder in die nächste Umgebung gemacht werden, nicht aber — wie das vielfach geschehen ist — wenn sie an einem ganz entfernten Ort vorgenommen wurden.

[1]) Carl Lewin, Ergebnisse der inneren Medizin, 8, 499. 1912.
[2]) Révue de Chirurg. 1895, S. 465.
[3]) Med. Record New York, Nov. 1894.
[4]) Münch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 36, S. 833.
[5]) Verhandl. der Dtsch. Gesellsch. f. Chirurg 1895, S. 312.



Schließlich sind noch zwei günstige Resultate zu verzeichnen, die Winberg[1]) 1902 bei einem Rundzellensarkom der Oberlippe und einem ebensolchen der Parotis nach Injektionen von Erysipel-Prodigiosus-Toxinen erzielte, die er teils in den Tumor selbst, teils an entfernteren Körperstellen applizierte. Er sah die Geschwülste völlig schwinden[2]).

III. Behandlung mit Erysipeltoxinen (sterilisierten Kulturen).

Art der Neubildung	Autor	Jahr	Erfolg	Kontrolle
Lupuscarcinom	Lassar	1891	negativ	
8 Sarkome	Coley	1893 bis 1896	Heilung	längere Zeit
8 Sarkome	Coley	1893 bis 1896	vorübergehende Besserung	längere Zeit
8 Carcinome	Coley	1893 bis 1896	unsichere Besserungen	
8 Sarkome	Spronck	1892	zum Teil günstig	
17 Carcinome	Spronck	1892	zweifelhaft	
Sarkom des Zungengrundes	Johnson	1894	Heilung	
Sarkome und Carcinome	Répin	1895	zum Teil günstig	
Sarkom der Parotisgegend	Czerny	1895	wesentlicher Rückgang	
4 Sarkome 2 Lymphosarkome 13 Carcinome	Friedrich	1895	negativ	
Sarkom der Oberlippe	Winberg	1902	Heilung	
Sarkom der Parotis	Winberg	1902	Heilung	

Ich habe nun schließlich noch über eine weitere, andersartige Versuchsreihe kurz zu berichten, die mit Erysipelserum angestellt wurde. Bei der großen Unklarheit über die Wirkungsweise des Erysipels sowohl wie der Streptokokkentoxine ist es kaum verwunderlich, daß einige Autoren auf den Gedanken kamen, der wirksame Faktor könne im Blutserum enthalten sein, und daher Versuche mit Streptokokkenserum machten. 1895 erregten Veröffentlichungen von Emmerich und Scholl[3]) großes Aufsehen, wonach es ihnen gelungen sei, durch Vorbehandlung von Schafen mit Erysipelkokken ein Serum herzustellen, das sie als „Specificum gegen Krebs" bezeichneten, dessen Applikation völlig unschädlich sein sollte und dessen Wirksamkeit sie an mehreren Kranken bereits erprobt haben wollten.

[1]) New York, Med. Rec. VLXI, 18, S. 684, Mai 1902.

[2]) Über eine Anzahl weiterer Versuche mit mehr oder weniger günstigen Resultaten finden sich Angaben bei Lewin, Ergebnisse der inneren Medizin, 8, 1912.

[3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 17, S. 265.



Ich übergehe die Polemik, die sich an diese Bekanntgabe anschloß, und zum Teil unparlamentarischen Charakter annahm. Nur sachlich sei erwähnt, daß sich eine Anzahl von Autoren scharf ablehnend gegen dieses Serum wandten: Petersen[1]) in theoretischen Betrachtungen, Freymuth[2]), Bruns[3]), Angerer[5]) auf Grund eigener Nachprüfung.

Bruns konnte sich in sechs Fällen (vier Carcinomen, zwei Sarkomen) von der Unwirksamkeit des Serums überzeugen; in drei Fällen berichtet er sogar von üblen Nebenwirkungen: Störung der Atmung und Herztätigkeit, Fieber usw., für die er die mangelnde Sterilität des Serums verantwortlich machte, die auch Freymuth feststellen mußte.

Auch Coley[6]) impfte Pferde 6 Wochen lang mit steigenden Dosen von Erysipelkokken und Bac. prodig und verwandte dann das Blutserum bei Kranken mit malignen Tumoren. So will er zwei Carcinome geheilt und eines bedeutend gebessert haben.

Kocher[7]) behandelte ein Sarkom nach Coleys Methode und sah eine vorübergehende Verkleinerung der Geschwulst, die alsbald wieder einem Rezidiv Platz machte.

Von Jacksch[8]) bezeichnet die Serumtherapie nach Emmerich-Scholl als gefährlich; ebenso wendet sich Roncali[9]) dagegen und Eschweiler[10]) nennt die Methode einen „Kunstfehler", die Coleysche noch zu wenig erprobt. Dagegen hält er die künstliche Erzeugung der Rose zur Beseitigung von inoperablen Sarkomen für berechtigt. Kopfstein[11]) spricht dem Serum keine Wirkung zu, sie könne höchstens rein lokaler Natur bei zerfallenen Tumoren sein.

Man kann also diese Versuche mit Erysipelserum wohl als eine Episode ansehen und sie als im großen Ganzen fehlgeschlagen bezeichnen.

Wenn wir nun die zahlreichen mehr oder weniger sicheren Fälle von Heilwirkung des Erysipels auf Neoplasmen überblicken und uns die Frage vorlegen, ob wir unter Berücksichtigung der bisherigen Erfahrungen die Anlegung eines künstlichen Erysipels bzw. die Behandlung mit Streptokokkentoxinen oder mit abgeschwächten Kokken zu Heilzwecken — von der Serumbehandlung können wir absehen — gutheißen sollen

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 20, S. 314 und Nr. 27.
[2]) Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 21, S. 333.
[3]) Dtsch. med. Wochensch. Nr. 20, S. 313 und Nr. 27.
[4]) Münch. med. Wochenschr. Nr. 21, 1895.
[5]) Emmerichs Entgegnungen auf die erhobenen Vorwürfe vgl. Dtsch. med. Wochensch. 1895, Nr. 22 und 24.
[6]) New York Med. Rec. Mai 18, 1895.
[7]) Diskussionsbemerkung auf dem Chirurg. Kongr. 1895 zu Friedrich.
[8]) Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1, 3, 1896, S. 318.
[9]) Zentralbl. f. Baktt. XXI, 1897, S. 782.
[10]) Leipzig 1898. Bibliothek von C. G. Naumann, Nr. 119 u. 120.
[11]) Wien. klin. Rundschau 1895, IX, 33 und 34.



und im besonderen, ob es lohnend erscheint, durch weitere Versuche der Klärung dieses Problems näher zu kommen, so scheint mir diese Frage, die in letzter Zeit kaum diskutiert worden ist, wegen der zweifellosen Erfolge, ungeachtet der zahlreichen Mißerfolge, im Prinzip bejaht werden zu sollen; doch mit beträchtlichen Einschränkungen, die durch eine enge Indikationsstellung zu erreichen wäre: Es kommen m. E. vorläufig nur Neubildungen in Frage, deren Malignität und Inoperabilität feststeht, und bei denen auch die anderen nichtoperativen Behandlungsmethode. insbesondere die Strahlentherapie, erfolglos geblieben sind, und zwar kommen in erster Reihe Sarkome in Frage, die eher zu reagieren scheinen als Carcinome. Ich möchte also sagen, daß die Erysipelbehandlung vorläufig als ultima ratio betrachtet werden soll.

Die enge Indikationsstellung wird gefordert durch die Gefährlichkeit des Mittels, durch den noch unsicheren, unbeständigen Erfolg und durch die Schwierigkeit der künstlichen Erzeugung.

Die weitere Beschäftigung mit dieser interessanten Frage hätte eine große Reihe von Aufschlüssen zu bringen: vor allem darüber, ob der Impfmethode mit lebenden Kokken oder der Toxinbehandlung der Vorzug zu geben ist. Eine weitere Aufgabe wäre die Aufstellung einer besseren sicheren Methode, die eine Graduierung und Dosierung ermöglicht. Dann ist auch zu erhoffen, daß weitere Versuche vielleicht auch größere Klarheit über die Pathologie des Erysipels und den Infektionsmodus, sowie vor allem auch über die biologischen Vorgänge schaffen werden, die bei der Heilwirkung des Erysipels auf Neubildungen am Werke sind.

Die Wirkungsweise des Erysipels als Heilfaktor bei Neoplasmen ist nämlich einstweilen noch in Dunkel gehüllt und harrt der Klärung. Und damit kommen wir zum Schluß zu der interessantesten Frage, die uns dieser Gegenstand aufgibt: Wie ist die eigenartige Wirkung zu erklären, in welcher Weise findet die Beeinflussung von Neubildungen durch Erysipele statt?

Die eine Theorie, welche die Wirkungsweise des Erysipels erklären wollte, ging von der parasitären Entstehung der Geschwülste — besonders des Carcinoms — aus und nahm eine direkte, spezifische Einwirkung der Erysipelerreger, ihrer Gifte oder der Serumantitoxine auf die Carcinomparasiten an, ist also abhängig von der Existenz von Geschwulsterregern und damit nach dem heutigen Stand unseres Wissens von vornherein wenig wahrscheinlich[1]). Neisser[2]) fand übrigens bei einem ad exitum gekommenen, mit Erysipel behandelten Mammacarcinomfall, „eine denkbar massenhafte Mikrokokkeninvasion in den Tumor hinein . . . längs der Bindegewebszüge, in die Krebsnester und in die Krebszellen selbst" und nahm auf Grund dieses Befundes eine direkte

[1]) Emmerich, l. c.

[2]) Zentralbl. f. Chirurg, 1884, Nr. 25.



Einwirkung der Kokken auf die Carcinomzellen an. Neelsen[1]) und Petersen[2]) haben eine Reihe Einwände hiergegen erhoben, worauf ich hier nicht näher eingehen kann.

Sodann wäre es denkbar, daß gar nicht das Erysipel an sich den Heilfaktor darstellte, sondern ein Begleitsymptom: das Fieber. Dafür scheinen verschiedene Tatsachen zu sprechen: Man hat nämlich gefunden, daß nicht nur das Erysipel, sondern auch verschiedene andere Infektionskrankheiten [Pneumonie, Typhus, akuter Gelenkrheumatismus, Scharlach, Cholera usw.[3])] auf Neubildungen, besonders auch syphilitischen Ursprungs, einen günstigen Einfluß ausüben können, alles Krankheiten, die mit hohem Fieber einherzugehen pflegen. Aber sogar Tumoren sah man bisweilen unter einer anderen fieberhaften Erkrankung als Erysipel heilen bzw. sich verkleinern. So u. a. 3 mal Lymphomata colli bei Typhus, eine Struma bei Scharlach [Fischer[4])] und ein melanotisches Sarkom der Glutealgegend bei pyämischem Fieber [Plenio[5])]. Ich weise ferner auf die Feststellung von Busch[6]) hin, daß sich lupöse Neubildungen nur unter einer heftig auftretenden, also hoch fiebernden Rose zurückbilden. Alle diese Tatsachen scheinen dafür zu sprechen, daß vielleicht das Fieber es ist, dem die Heilwirkung zu verdanken wäre. Man müßte sich dann den Vorgang vielleicht so denken, daß unter dem erheblich gesteigerten Stoffwechsel während des Fiebers ein elektiver Zerfall und eine Resorption von Geschwulstmassen zustande kommt, und zwar unter dem Bilde einer Fettentartung. Objektive Anhaltspunkte für diese Vermutung liefert der eingangs erwähnte Fall von Busch[7]), bei dem Rindfleisch histologisch in autopsia feststellen konnte, daß „die schnelle Volumsabnahme des Rundzellensarkoms sich aus einer fettigen Metamorphose der zelligen Bestandteile und deren Resorption erkläre“

Ob man zur Erklärung der eigenartigen Wirkung des Erysipels Vorgänge chemischer Art heranziehen kann, und vielleicht Zusammenhänge zwischen dieser Wirkungsart und der bei einer anderen nicht operativen, der Strahlentherapie, finden wird, muß weiterer Forschung vorbehalten bleiben. Immerhin sind solche Möglichkeiten nicht ganz von der Hand zu weisen, nachdem durch die Arbeiten von Schwarz[8]) und Werner[9])

[1]) Zentralbl. f. Chirurg., 1884. 1884, Nr. 44, S. 729.

[2]) Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 20, S. 314.

[3]) Zit. bei E. Lang, Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis. Wiesbaden 1896. — Trunka, Mammacarcinom bei Malaria, zit. bei Lewin, l. c.

[4]) Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg., **12**, 660.

[5]) Arch. f. klin. Chirurg., **34**, 698.

[6]) Berl. klin. Wochenschr. **23**, 245. 1866.

[7]) Berl. klin. Wochenschr. **23**, 245. 1866.

[8]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., **1**. 1903.

[9]) Strahlentherapie 1912, **1**; Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 2.



nachgewiesen wurde, daß sich bei der Bestrahlung sowohl mit Radium wie mit Röntgenstrahlen Zersetzungsprodukte des Lecithins bilden, die den wirksamen Heilfaktor darzustellen scheinen, und daß man durch Injektion dieser Körper — besonders des Cholins — die Strahlentherapie auf chemischem Wege imitieren kann, indem man nach Einspritzung von Cholin bzw. Enzytol dieselben Wirkungen wie bei der Bestrahlung selbst, nämlich: Erytheme und Nekrosen der Haut, Sterilität bzw. Azoospermie, Veränderungen des Blutbildes und Verschwinden von Neoplasmen erzielen kann.

Die Vermutung, daß sich bei einer schweren Infektionskrankheit, wie sie das Erysipel darstellt, vielleicht ähnliche und ähnlich wirkende chemische Zersetzungsprodukte bilden, ist zwar durchaus hypothetisch, aber doch vielleicht weiterer Nachprüfung wert.

Zum Schluß möchte ich noch auf eine Möglichkeit hinweisen, wie die rätselhafte Wirkungsweise des Erysipels vielleicht am ehesten sich wird erklären lassen.

Im Vordergrunde des Interesses steht in neuerer Zeit die von Weichhardt[1]) inaugurierte Lehre von der unspezifischen Leistungssteigerung oder Protoplasmaaktivierung, auf der die moderne Proteinkörpertherapie aufgebaut ist. Hierunter verstehen wir ja nach R. Schmidt „jede Therapie, welche auf den unspezifischen Wirkungen parenteral einverleibten Eiweißes oder eiweißartiger Stoffe beruht"[2]). So wurde z. B. die bisher geltende Annahme der spezifischen Wirksamkeit des Diphtherieheilserums durch Bingels Untersuchungen sehr in Frage gestellt, indem gewöhnliches Pferdeserum ähnliche Wirkung zu entfalten schien.

Diese und ähnliche Erfahrungen legten die Vermutung nahe, daß nicht immer die Mikroorganismen als solche, nicht die Antitoxine und Sera als Spezifica wirken, sondern als Eiweißkörper, eben im Sinne der Protoplasmaaktivierung durch eine „allgemeine Erhöhung der Vitalität der Lebenssubstanz".

Während man also bisher eine irgendwie geartete spezifische, antagonistische Einwirkung der Erysipelerreger als solche auf andere infektiöse Prozesse oder auch auf krankhafte Zellwucherungen im Körper annehmen mußte, könnte man im Sinne der unspezifischen Leistungssteigerung an eine unspezifische Wirkung der Erysipelerreger und ihrer Toxine in ihrer Eigenschaft als Eiweißkörper denken.

---

[1]) Handbuch der path. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, 2. Aufl., S. 1499; Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4, S. 91; Münch. med. Wchenschr. 1919, Nr. 11, S. 289; Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 45, S. 1525. Ergebn. d. Hyg. etc. 4. 1920. R.-Schmidt u. Kazuelson: B. kl. W. 1917 S. 406, u. Ther. Mh. 1917 S. 437. Linding M. m. W. 1919 S. 921. Schittenhelm M. m. W. 1919 S. 1404.

[2]) vergl. weitere Lit. bei Kaznelson: Ergebn. d. Hyg. etc. 1920, Bd. 4, S. 249.



Ähnlich wie Proteinkörper wirken übrigens auch Organpräparate, chemische Stoffe und physikalische Energiearten.

Wie man nun z. B. eine Steigerung der Agglutininbildung durch Hetol, Pilocarpin, Arsen und Organpräparate nachgewiesen hat[1]), so wäre es denkbar, daß das Erysipel ebenso wie auch andere Infektionskrankheiten bei Lues, Lupus, Ekzemen usw. und auch bei Neubildungsprozessen im Sinne der Protoplasmaaktivierung zu einer Steigerung der Vitalität und zur Vermehrung der gegen jene Prozesse mobil gemachten Schutz- und Abwehrstoffe im Körper führt[2]).

So haben tatsächlich intravenöse Injektionen von Erysipelkokken, die Emmerich und Pawlowski bei Milzbrand ausführten, vorzügliche Erfolge gehabt, und die erfolgreiche Behandlung von Infektionskrankheiten mit nicht spezifischen, sondern andersartigen Vaccinen — als sog. Heterovaccinetherapie — bringt die alten Anschauungen von der Spezifität ins Wanken und eröffnet ganz neue Perspektiven.

Hoffentlich bringt eine nahe Zukunft mehr Klarheit in diese Dinge, wodurch dann vielleicht auch das Problem des rätselhaften, heilenden Einflusses des Erysipels auf die verschiedensten Krankheitsprozesse einer Lösung näher geführt wird und vielleicht auch von dem Boden der modernen Proteinkörpertherapie aus neue, aussichtsreiche Wege für die Behandlung maligner Tumoren gewiesen werden.

---

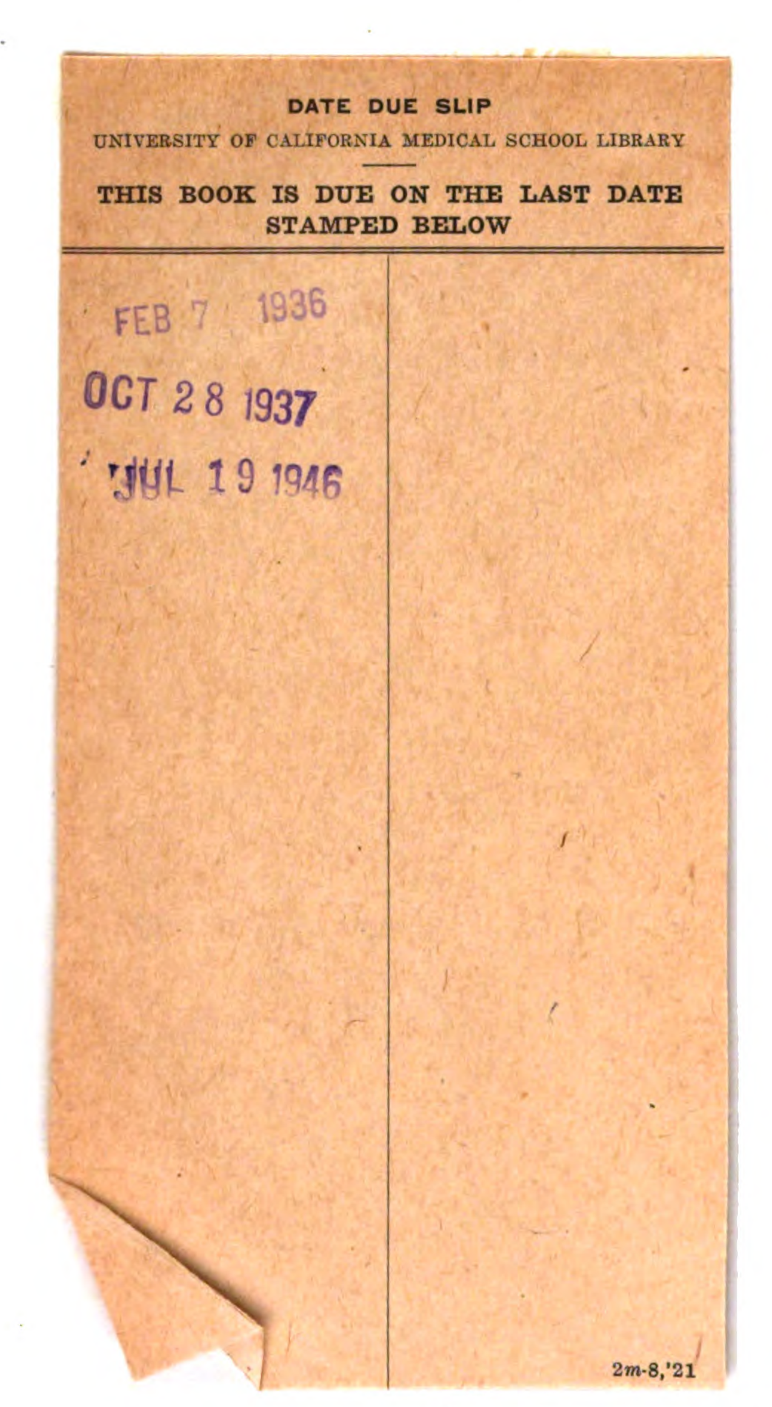
[1]) P. Th. Müller, Dieudonné, Salomonsen, Madsen, Friedberger, Agazzi, Lippmann, Borchardt.

[2]) Vgl. Kaznelson, l. c.



Autorenverzeichnis.




DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY
THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW
FEB 7 1936
OCT 28 1937
JUL 19 1946
2m-8,'21

